

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N° 836

**FLUOROSE OSSEUSE INDUITE
PAR L'ACIDE NIFLUMIQUE.
(A propos d'une observation).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Octobre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jeffrey S. SMOLLER

né le 30 Octobre 1946

à NEW YORK CITY, NEW YORK (Etats-Unis)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554211_0006

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N°

**FLUOROSE OSSEUSE INDUITE
PAR L'ACIDE NIFLUMIQUE.
(A propos d'une observation).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Octobre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jeffrey S. SMOLLER

né le 30 Octobre 1946

à NEW YORK CITY, NEW YORK (Etats-Unis)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. ALEXIS-CARRREL

Année 1978 - 1979

FLUOROSE OSSEUSE INDUITE
PAR L'ACIDE NIFLUMIQUE.
(A propos d'une observation).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 23 Octobre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jeffrey S. SMOLLER

né le 30 Octobre 1946

à NEW YORK CITY, NEW YORK (Etats-Unis)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I.

*

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle. A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.).

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Monsieur le Professeur B. SALLE

Faculté de Médecine ALEXIS-CARREL : Monsieur le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON-SUD : Monsieur le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Monsieur le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Monsieur le Professeur A. MORGON

U.E.R. des Biologie Humaine : Monsieur J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Monsieur A. MILLON, Professeur EPS.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Monsieur le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Monsieur le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Monsieur le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Monsieur le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Monsieur le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle. le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Monsieur le Professeur M. GUSAKOW

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Monsieur le Professeur A. VILLE

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Monsieur J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Monsieur G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle. le Professeur G. COMTE-BELLOT.

*

**RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE LA
FACULTE ALEXIS CARREL**

1er CYCLE :

Anatomie : M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie : M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie : M. le Docteur NOFRE, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques-Statistiques : M. le Professeur SITE Jean
Physiologie : M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé
 M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé
Physique-Biochimie : M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie Médicale : M. le Professeur GUYOTAT Jean
Sciences Sociales et Economie Médicale : M. le Professeur ROCHE Louis

2ème CYCLE :

Anatomie Pathologique : M. le Professeur TOMMASI Michel
 M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé
Bactériologie : M. le Professeur FLEURETTE Jean
Cardiologie : M. le Professeur GONIN André
 M. le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre
Chirurgie cardiaque :
Chirurgie digestive : M. le Professeur MAILLET Paul
Chirurgie infantile : M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie osseuse-Orthopédique : M. le Professeur de MOURGUES Georges
 M. le Docteur COMTET Jean-Jacques, Maître de Conférences
 Agrégé.
Dermatologie : M. le Docteur PERROT Henri, Maître de Conférences Agrégé
Endocrinologie : M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé
Gastro-Entérologie : M. le Docteur DESCOS Louis, Maître de Conférences Agrégé
Génétique Générale : M. le Professeur HERMIER Michel
Gynécologie : M. le Professeur ROCHET Yves
 M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé
Hygiène : M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé
Maladies infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce
Maladies du Sang : M. le Professeur REVOL Louis
Médecine expérimentale : M. le Professeur MORNEX René
Médecine Légale : M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail : M. le Professeur BOURRET Jacques
Néphrologie : M. le Professeur FRANCOIS Bernard
Neuro-Chirurgie : M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé
 M. le Docteur DERUTY Robert, Maître de Conférences Agrégé.

Neurologie : M. le Professeur DEVIC Michel
M. le Docteur TROUILLAS Paul, Maître de Conférences Agrégé
Obstétrique : M. le Professeur GARMIER René
Ophtalmologie : M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT Maurice
Oto-Rhino-Laryngologie : M. le Professeur MARTIN Henri
Parasitologie : M. le Docteur BATTESTI M. Rose, Chef de Travaux
Pédiatrie : M. le Professeur FRANCOIS René
Pharmacologie : M. le Docteur EVREUX Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé
Pneumo-Phtisiologie : M. le Professeur TOURAIN Roger
M. le Docteur BERNARD Jean-Pierre, Maître de Conférences Agrégé
Psychologie : M. le Professeur GUYOTAT Jean
M. le Docteur MARIE-CARDINE Michel, Maître de Conférences Agrégé
Radiologie : M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé
Rhumatologie : M. le Professeur MEUNIER Pierre
Sémiologie Chirurgicale : M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Sémiologie Médicale : M. le Professeur VIALA Jean-Jacques
Stomatologie : M. le Professeur DUMAS Pierre
Thérapeutique, Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle : M. le Docteur EYSSETTE Michel,
Maître de Conférences Agrégé.
Traumatologie, chirurgie générale : M. le Docteur SPAY, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur TISSOT, Maître de Conférences Agrégé.
Urgence-Réanimation : M. le Professeur DELEUZE Raymond
Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé
Urologie : M. le Docteur PERRIN Paul.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur P.J. MEUNIER

Assesseurs : Monsieur le Docteur M. BOCHU - Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur C. NOFRE - Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur J.C. EVREUX - Maître de Conférences Agrégé

TO MY WONDERFUL PARENTS,
TO MY SISTER, BARBARA, AND MY BROTHER-IN-LAW, ALAN,
TO MY GRANDMOTHER,
TO MY AUNTS AND UNCLES AND COUSINS,
TO MY FRIENDS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P.J. MEUNIER,

qui nous a confié le sujet de ce travail. Nous espérons ne pas le décevoir.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur M. BOCHU, Maître de Conférences Agrégé

*qui s'est intéressé à notre travail et qui a bien voulu faire partie de notre jury.
En témoignage de notre sincère gratitude.*

Monsieur le Docteur C. NOFRE, Maître de Conférences Agrégé

*avec notre souvenir amical pour notre passage comme moniteur dans son laboratoire,
et nos remerciements respectueux pour sa compréhension et ses conseils tout au long
de nos études.*

Monsieur le Docteur J.C. EVREUX, Maître de Conférences Agrégé

*qui nous conseilla au début de nos études et qui nous fait l'honneur aujourd'hui de
juger ce travail.*

Au Docteur N. LERY et son équipe du Centre de Pharmaco-vigilance de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon, *pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée pour notre bibliographie.*

A mon ami, le Docteur Marc WEISSMAN, *pour son assistance dans mes recherches.*

Au Docteur Daniel BRIANCON, *pour son concours important tout au long de notre travail.*

A mon ami, le Docteur Jean-Pierre LIOTARD, *pour l'attention qu'il porta à la relecture de mon texte.*

Aux Laboratoires UPSA, *et en particulier au Docteur F. TEXIER-BARDON, qui ont permis la réalisation matérielle de ce travail.*



PLAN

1 – INTRODUCTION

2 – RAPPEL SUR L'ACIDE NIFLUMIQUE (NIFLURIL^R)

- Historique
- Identité chimique
- Noms commerciaux
- Définition du produit
- Actions pharmacologiques
- Métabolisme
- Etude toxicologique
- Effets secondaires chez l'homme (effet osseux excepté)
- Généralités sur les différentes formes commerciales

3 – RAPPEL SUR LA FLUOROSE OSSEUSE

- Généralités sur les fluoroses
- Fluorose osseuse

4 – RESUME DE L'OBSERVATION

5 – COMPARAISON AVEC LES DEUX CAS CONNUS

6 – PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

- Intérêt du fluor dans le traitement de l'ostéoporose
- Protocole d'une étude en cours

7 – CONCLUSIONS

8 – BIBLIOGRAPHIE

9 – TABLE DES MATIERES



1 – INTRODUCTION



La fluorose osseuse est connue de longue date et figure en première place dans le diagnostic étiologique des condensations osseuses. Elle peut être d'origine hydrotellurique, par consommation d'une eau riche en fluor (1, 2, 3, 4, 5, 6), ou d'origine professionnelle, secondaire à l'inhalation de gaz fluorés ou à l'ingestion de particules riches en fluor (1, 3, 7, 8, 9, 10). Mais on sait maintenant, depuis la publication de PROST (11) en 1978, qu'elle peut parfois être iatrogène.

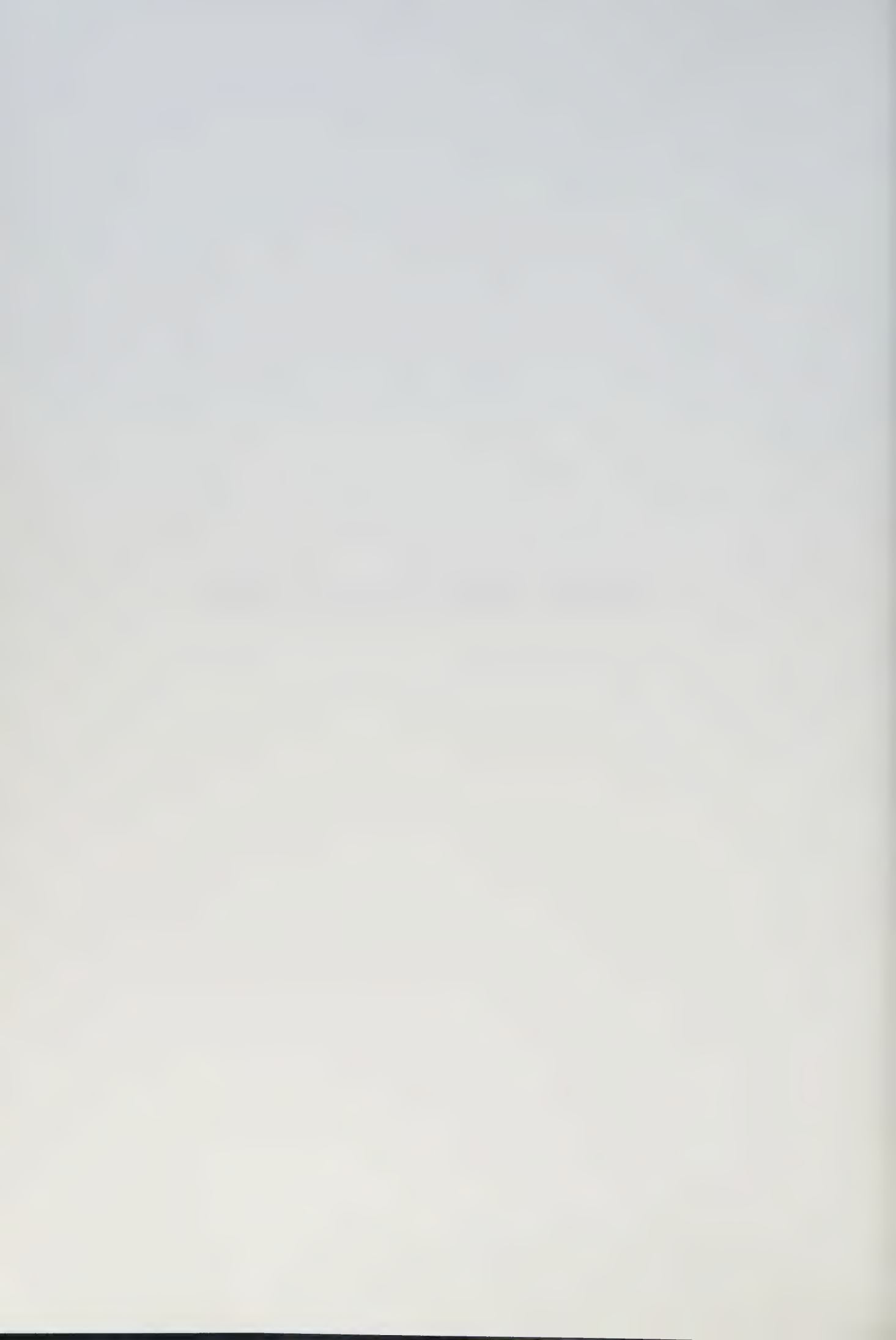
Ce travail représente, à notre connaissance, la troisième observation de fluorose osseuse secondaire à un traitement prolongé par l'acide niflurique (NIFLURIL^R).

De telles observations doivent-elles être considérées comme des accidents thérapeutiques ou, à l'inverse, comme ouvrant des perspectives de traitement ? En effet, la possibilité désormais bien démontrée d'accroître le capital osseux acquis en fin de croissance (12, 13) et de prévenir ou de traiter efficacement certaines ostéoporoses de l'adulte par le fluor incite à s'interroger sur un possible emploi de l'acide niflurique pour traiter les ostéoporoses.





2 – RAPPEL SUR L'ACIDE NIFLUMIQUE (NIFLURIL^R)



I – HISTORIQUE (14)

En 1963, dans son laboratoire de synthèse organique, un ingénieur-chimiste alsacien, Charles HOFFMANN, a vu apparaître, au fond d'un tube à essais, les premiers cristaux d'une nouvelle molécule, l'acide niflumique. Ceci a été réalisé au Centre de Recherche des Laboratoires UPSA avec la collaboration d'une petite équipe au sein de laquelle Andrée FAURE tenait une place importante. L'hypothèse au départ était la suivante : la substitution d'un radical nicotinique, riche en potentiel thérapeutique, à un noyau benzoïque, dans une série chimique physiologiquement active, devait renforcer considérablement l'activité des nouveaux produits ainsi créés.

Progressivement, après des études pharmacologique, toxicologique, et clinique, a été déterminée la valeur thérapeutique de cette nouvelle molécule qui a pris place au sein des anti-inflammatoires non stéroïdiens majeurs.

En juin 1967, les Laboratoires UPSA ont mis l'acide niflumique sur le marché français sous le nom de NIFLURIL^R. En 1970, les Laboratoires SQUIBB ont acquis la licence exclusive d'exploitation pour les pays du monde dans lesquels UPSA ne possède pas d'implantation.

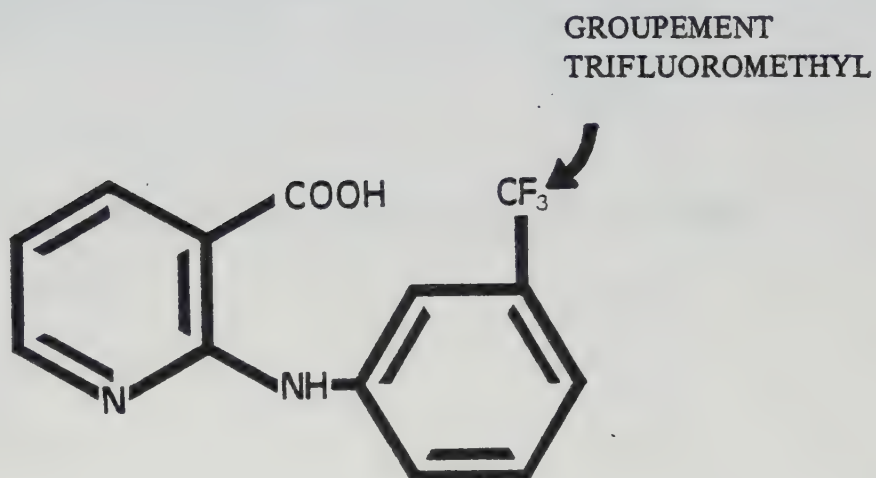


II – IDENTITE CHIMIQUE (15)

L'acide niflunique, dénomination commune internationale, porte la dénomination chimique suivante :

Acide (trifluorométhyl - 3 - phénylamino) - 2 nicotinique.

Sa formule développée est la suivante :



Sa formule brute est : $C_{13} H_9 O_2 N_2 F_3$.

Enfin, son poids moléculaire est : 282,1.



III – NOMS COMMERCIAUX (14)

A – PAYS OU L'ACIDE NIFLUMIQUE EST COMMERCIALISE PAR UPSA

ALGERIE	NIFLURIL
BELGIQUE	NIFLURIL
CHYPRE	NIFLAMOL
DOM/TOM	NIFLURIL
FRANCE	NIFLURIL
GRECE	NIFLAMOL
ILE MAURICE	NIFLURIL
MAROC	NIFLURIL
13 REPUBLIQUES d'AFRIQUE NOIRE	NIFLURIL
REPUBLIQUE MALGACHE	NIFLURIL
SUISSE	NIFLURIL
TUNISIE	NIFLURIL

B – PAYS OU L'ACIDE NIFLUMIQUE EST COMMERCIALISE PAR SQUIBB

AFRIQUE DU SUD	FLAMINON
ALLEMAGNE	ACTOL
ARGENTINE	NOFLAME
BELGIQUE	INFLARYL
BENGLADESH	FLAMINON
BOLIVIE	NOFLAME
BRESIL	INFLARIL
CHILI	AFLAMINE
COLOMBIE	FLAMINON
COREE	FLAMINON
ESPAGNE	ACTOL
EQUATEUR	FLAMINON
GUATEMALA	FLAMINON
HONG-KONG	NIFLUCID
INDONESIE	NIFLUCID
JAMAIQUE	FLAMINON
LIBAN	FLAMINON
MEXIQUE	ARTRICID
PARAGUAY	NOFLAME
PAYS-BAS	INFLARYL
PEROU	FLAMINON
TAIWAN	FLAMINON
THAILANDE	FLAMINON
TURQUIE	ACTOL
URUGUAY	FLAMINON
VENEZUELA	FLAMINON

Le produit n'est commercialisé ni aux U.S.A., ni en Grande-Bretagne.

IV – DEFINITION DU PRODUIT (14)

L'acide niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien, sans parenté chimique avec les autres produits de cette classe thérapeutique qui, schématiquement, comporte :

- des médicaments dont l'action anti-inflammatoire se manifeste lentement, tels que :
 - les antimalariques de synthèse,
 - les sels d'or.
- des médicaments possédant des propriétés antipyrétiques et analgésiques et dont l'action se manifeste rapidement, tels que :
 - les dérivés salicylés,
 - les dérivés pyrazolés,
 - les dérivés indolés,
 - les dérivés nicotiniques ou fenamates, comme l'acide niflumique.



V – ACTIONS PHARMACOLOGIQUES (14, 15)

Comme le démontrent les essais pharmacologiques, l'acide niflumique possède les principales propriétés suivantes :

- Action anti-inflammatoire,
- Action antalgique,
- Action antipyrétique.

A – ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

Elle a été mise en évidence par différents tests réalisés chez le rat, le cobaye, et la souris.

1) Oedème expérimental :

L'acide niflumique administré par voie orale empêche l'oedème plantaire induit chez le rat par une injection sous-cutanée de carragénine.

$$DE_{50} = 44 \text{ mg/kg V.O.}$$

On observe également une diminution de cet oedème après administration rectale ou locale d'acide niflumique.

2) Erythème par ultra-violets :

L'intensité de l'érythème cutané provoqué chez le cobaye albinos par les rayons ultra-violets est atténuée par l'administration orale d'acide niflumique.

$$DE_{50} = 21 \text{ mg/kg V.O.}$$

L'application locale d'acide niflumique diminue aussi l'importance de l'érythème.

3) Inflammation pulmonaire :

L'oedème pulmonaire provoqué chez la souris par l'aérosol d'endotoxines de *Salmonella abortus equi* est atténué par l'administration orale d'acide niflumique.

$$\text{Inhibition pour } 64 \text{ mg/kg V.O. : } 59 \%$$

4) Granulome par pellet à la carragénine :

Un disque de papier imprégné de carragénine est placé stérilement sous la peau du rat. Il apparaît autour du pellet un néo-tissu granulomateux dont la formation est diminuée par l'administration orale d'acide niflumique pendant 7 jours.

$$DE_{30} = 32 \text{ mg/kg V.O.}$$

5) Polyarthrite à l'adjuvant de FREUND :

Une arthrite est induite chez le rat par injection sous-cutanée, dans la patte, d'une

suspension huileuse de *Mycobacterium butyricum* tué. 14 jours après cette injection apparaissent des lésions des pattes, qui s'aggravent pendant les 2 semaines suivantes. La vitesse de sédimentation est très accélérée. La gravité de l'arthrite est cotée de 0 à 3. L'acide niflumique administré par voie orale pendant 28 jours à raison de 50 mg/kg et par jour :

- atténue le développement des lésions,
- s'oppose à la généralisation de l'inflammation,
- maintient la vitesse de sédimentation normale.

B – ACTION ANTALGIQUE

Elle a été recherchée chez la souris et le rat.

1) Antagonisme de la phénylbenzoquinone :

L'acide niflumique administré par voie orale s'oppose à la douleur provoquée chez la souris par l'injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone.

$$DE_{50} = 50 \text{ mg/kg V.O.}$$

L'intensité du syndrome douloureux est aussi atténuée par l'administration locale d'acide niflumique en pommade.

2) Test de RANDALL et SELITTO :

Une pression croissante appliquée sur la patte du rat induit une réaction douloureuse, qui est diminuée par l'administration orale d'acide niflumique.

$$DE_{50} = 40 \text{ mg/kg V.O.}$$

Le seuil algique est également augmenté par l'administration rectale d'acide niflumique.

C – ACTION ANTI-HYPERTHERMISANTE

L'acide niflumique administré par voie orale atténue la réaction fébrile provoquée chez le rat par l'injection sous-cutanée de levure de bière.

$$DE_{50} = 38 \text{ mg/kg V.O.}$$

L'administration rectale d'acide niflumique a un effet analogue.

D – INTERACTION AVEC L'ASPIRINE

Chez le rat, l'effet anti-oedème de l'acide niflumique n'est pas modifié par l'administration simultanée d'aspirine.

E – ACTION FIBRINOLYTIQUE "IN VITRO"

L'acide niflumique induit la lyse de caillots de plasma humain maintenus à 37° pendant 48 heures. Les doses actives sont 4 et 8 mmol/l.

F – INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES

"In vitro", l'incubation de fractions riches en prostaglandine-synthétases, en présence d'acide arachidonique, provoque la formation de prostaglandines.

Cette biosynthèse est inhibée par l'acide niflumique dissout dans le milieu d'incubation.

Dose inhibitrice 50 = 0,11 μ mol (P.G. synthétase de rate de chien)
1,21 μ mol (P.G. synthétase de vésicule séminale de mouton)
125 μ mol (P.G. synthétase de vésicule séminale de taureau)

G – ACTION ULCERIGENE EXPERIMENTALE

Elle est recherchée chez des rats à jeûn depuis 24 heures, et chez des animaux nourris normalement. L'acide niflumique est administré par voie orale. Les lésions gastriques sont cotées 6 heures plus tard.

Dose ulcérigène 50 (DU₅₀) rat à jeûn = 50 mg/kg V.O.
DU₅₀ rat nourri = 190 mg/kg V.O.



VI – METABOLISME

BOISSIER (16) a été le premier à étudier le métabolisme de l'acide niflumique chez l'homme. L'étude métabolique réalisée par LAN (17), qui consistait en l'administration par voie orale à des volontaires d'une dose de 250 mg d'acide niflumique, marqué au carbone 14 sur le groupement trifluorométhyl, a apporté des précisions importantes.

A – RESORPTION

L'acide niflumique est résorbé au niveau de l'intestin grêle.

Les plus fortes concentrations plasmatiques sont observées 3 heures après l'administration orale du médicament.

B – DEMI-VIE

La demi-vie de l'acide niflumique est de 3 heures environ chez l'homme.

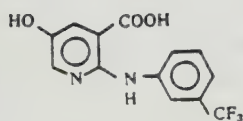
C – ELIMINATION

Chez l'homme, la quantité totale d'acide niflumique (forme métabolisée + forme libre et conjuguée) excrétée dans l'urine en 48 heures représente environ 40 % de la dose administrée.

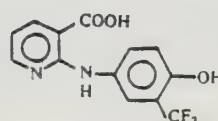
Parallèlement, la quantité excrétée dans les fèces est de 31 % en 72 heures.

D – SCHEMA METABOLIQUE

Les deux métabolites hydroxylés de l'acide niflumique, isolés après excrétion et étudiés par spectrométrie de masse, ont les structures suivantes :



acide (trifluorométhyl - 3 - phénylamino)
- 2 hydroxy - 5 nicotinique

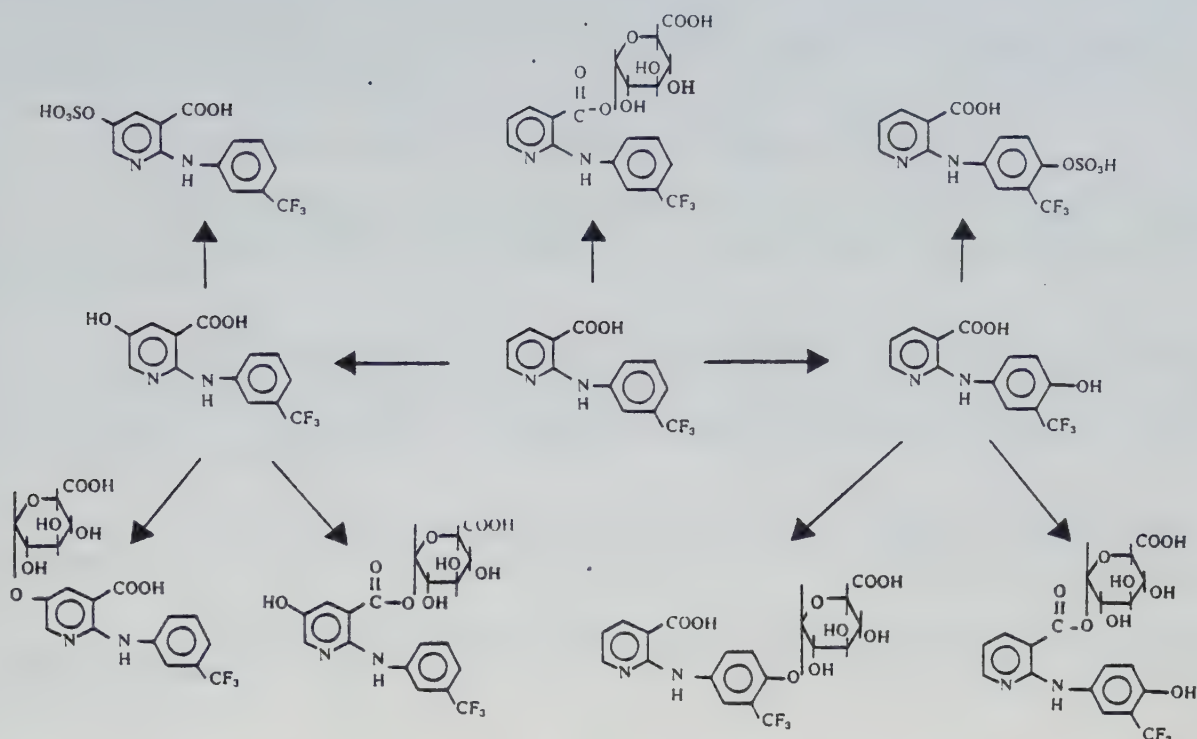


acide (trifluorométhyl - 3 hydroxy
- 4 phénylamino) - 2 nicotinique

Plus de 75 % des produits radioactifs excrétés dans l'urine sont des dérivés sulfo et glycuconjugués de ces métabolites hydroxylés et de l'acide niflumique.

La fraction d'acide niflumique et des métabolites non conjugués retrouvés dans les fèces provient sans doute d'une hydrolyse des produits conjugués, dans l'intestin ou dans les fèces.

Chez l'homme, le schéma métabolique serait le suivant :



On peut observer que la transformation de l'acide niflumique se fait principalement par hydroxylation et conjugaison.

E – FIXATION DE L'ACIDE NIFLUMIQUE SUR LES PROTEINES PLASMATIQUES

La majeure partie de l'acide niflumique plasmatique est combinée aux protéines : 1 heure après absorption et jusqu'à élimination complète de l'acide niflumique, le taux moyen de liaison est de 99 %.

F – FLUOR IONISE DANS LE PLASMA ET DANS LES URINES

On savait que la teneur en fluor de l'acide niflumique est de $20,2 \pm 5 \%$ (15).

Cependant, la liaison entre le fluor et le carbone étant considérée comme chimiquement très stable, en particulier dans le groupement trifluorométhyl ($-CF_3$), on n'avait pas porté attention à l'existence possible de processus métaboliques capables de détacher le fluor de telles molécules organiques, pour l'amener à l'état ionisé.

Stimulé par l'hypothèse que l'ionisation par voie métabolique d'une partie du fluor contenu dans l'acide niflumique était la seule origine possible de deux cas de fluorose osseuse chez des malades traités au long cours par ce médicament, ceci étant partiellement confirmé par la constatation que l'élimination urinaire du fluor ionisé s'était élevée d'une manière significative chez ces malades (11, 18), BOITEAU (19) a récemment étudié, à court terme, chez l'homme, l'ionisation par voie métabolique du fluor contenu dans l'acide niflumique (et dans certains autres médicaments organofluorés).

Pour mettre en évidence l'ionisation du fluor contenu dans la molécule initiale, il a retenu deux critères : l'augmentation de l'élimination urinaire du fluor ionisé chez des sujets traités par l'acide niflumique, puis, en cas de réponse positive, l'élévation du taux de fluor ionisé plasmatique.

Pour cette étude, l'acide niflumique a été administré selon sa posologie habituelle à des sujets adultes des deux sexes : 4 gélules à 250 mg de NIFLURIL^R par 24 heures (soit 1 g de produit ou 202 mg de fluor) en deux prises égales, matin et soir. Tous les dosages de fluor ont été effectués par une méthode potentiométrique utilisant une électrode spécifique à membrane de fluorure de lanthane.

1) Elimination urinaire du fluor ionisé : (Figure n° 1)

L'acide niflumique a été administré pendant 9 jours consécutifs. Une nette augmentation de l'élimination du fluor ionisé urinaire a été observée chez tous les sujets traités. En plus, il a été noté que :

- cette augmentation est significative dès le début du traitement ; elle persiste pendant 8 jours après son arrêt ; durant cette période de désimprégnation, le fluor ionisé provient de la dégradation du médicament, ou de ses métabolites accumulés dans les organes de stockage, principalement le foie (20).

- il existe d'importantes variations individuelles de l'élimination du fluor ionisé ; ces variations paraissent normales pour un phénomène qui repose sur des processus métaboliques.

- la comparaison des résultats obtenus avec l'acide niflumique et deux autres médicaments fait apparaître qu'il existe un certain rapport entre la quantité de fluor ionisé éliminé et la dose ingérée.

- 38,3 % de la dose totale de fluor ingéré sont éliminés à l'état organique et 1,5 % à l'état ionisé.

La quantité de fluor ionisé éliminée dans les urines ne peut refléter qu'imparfaitement le rendement des processus métaboliques responsables de l'ionisation du fluor contenu dans le produit ingéré, car elle ne représente qu'une partie du fluor détaché de la molécule ou de ses métabolites ; d'autres fractions sont fixées dans les tissus, principalement le tissu osseux, ou éliminées par la voie sudorale et la voie biliaire. Néanmoins, en adoptant pour le fluor ionisé le pourcentage d'élimination urinaire de 50 % indiqué par EKSTRAND (21), on peut admettre qu'approximativement 3 % du fluor contenu dans l'acide niflumique sont ionisés dans l'organisme.

2) Variations du taux de fluor ionisé plasmatique : (Figure n° 2)

Le taux de fluor ionisé plasmatique est le résultat de trois types de processus : la production du fluor ionisé par voie métabolique, la fixation de l'élément dans les tissus, et son élimination par les voies rénale, sudorale, et biliaire. Pour cette partie de l'étude, l'acide niflumique a été administré pendant 3 jours consécutifs. Une élévation du taux de fluor ionisé plasmatique a été observée chez tous les sujets traités. En plus, il a été noté que :

- cette élévation devient perceptible environ 7 heures après la première prise du médicament,

- elle persiste pendant toute la durée du traitement,

- dans la majorité des cas, le taux de fluor ionisé plasmatique est revenu à son niveau initial 3 jours après l'arrêt du traitement,

- il existe, comme pour l'élimination urinaire, d'importantes variations selon les sujets.





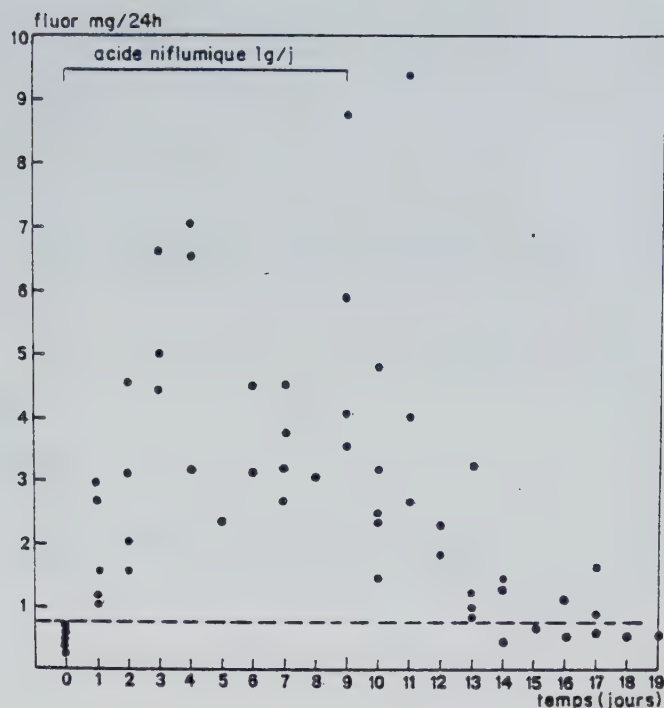


Figure n° 1 : Surveillance discontinue de l'élimination urinaire du fluor ionisé dans un groupe de 8 sujets absorbant de l'acide niflumique à la dose de 1 g (soit 202 mg de fluor) par jour pendant 9 jours (-----) limite supérieure des valeurs normales calculées sur un groupe de 20 sujets ($p = 0,01$).

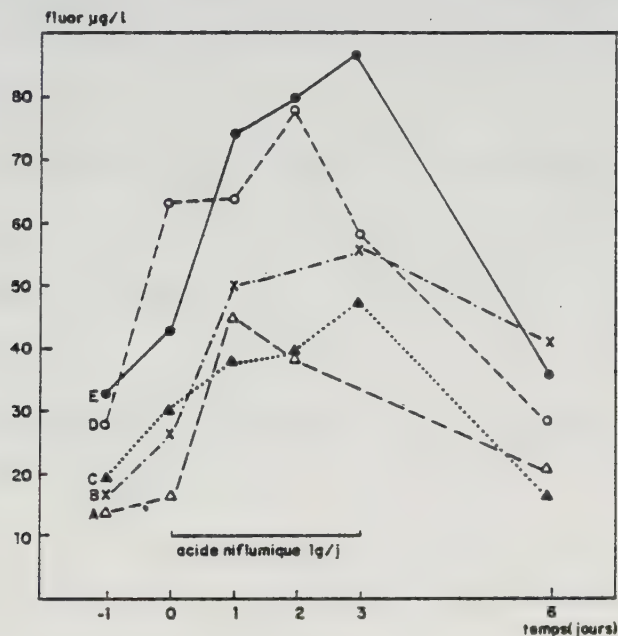


Figure n° 2 : Variations du taux de fluor ionisé plasmatique chez cinq sujets ingérant par jour 1 g d'acide niflumique, en deux prises égales, matin et soir, pendant 3 jours.

VII – ETUDE TOXICOLOGIQUE (14, 15)

A – TOXICITE AIGUE

1) Rat et souris :

Des lots de 10 animaux sont à la diète hydrique 18 heures avant traitement. Les doses léthales 50, calculées selon LITCHFIELD et WILCOXON, 7 jours après traitement, sont :

	Rat	Souris
– Voie orale	390 mg/kg	300 mg/kg
– Voie intra-péritonéale	98 mg/kg	160 mg/kg
– Voie intra-veineuse		150 mg/kg

2) Chien :

On n'observe de mort qu'à partir de 2.000 mg/kg V.O.

A l'autopsie des animaux ayant reçu 250, 500, et 1.000 mg/kg V.O. 7 jours auparavant, la muqueuse intestinale est irritée, mais il n'y a histologiquement aucune lésion du foie, de la rate, des reins, des surrénales et du thymus.

3) Cobaye :

La dose minimale mortelle déterminée après perfusion intra-veineuse lente est de 174 mg/kg.

B – DOSE MAXIMALE TOLEREE

1) Rat :

L'acide niflumique a été administré à doses croissantes de 50 à 250 mg/kg V.O. Au 15ème jour, la dose administrée est ramenée à 200 mg/kg et maintenue du 16ème au 33ème jour.

Sont pratiqués deux fois par semaine les dosages suivants : urée sanguine, S.G.P.T., phosphatases alcalines, hématocrite, hémoglobininémie, numération-formule sanguine ; puis les organes sont prélevés pour examen histologique.

a) Biochimie :

Au 33ème jour seulement, on observe, uniquement chez les rats mâles, une légère augmentation du taux d'urée.

b) Hématologie :

Au 33ème jour seulement, on note une légère neutrophilie et une diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

c) Histologie :

Coeur, rate, thymus, surrénales, foie, reins, et gonades ne présentent pas d'altérations dues au traitement. Le quart des animaux traités présente une réaction inflammation du tractus digestif.

2) Chien :

Un protocole identique au précédent est réalisé sur 4 chiens ; les doses administrées vont de 50 à 300 mg/kg V.O.

a) Biochimie :

Aucune modification n'est observée.

b) Hématologie :

Un chien présente une hyperleucocytose neutrophile.

c) Histologie :

Des ulcérations pyloriques sont notées.

C – TOXICITE CHRONIQUE

1) Rat :

Des lots de 20 animaux (10 mâles et 10 femelles) reçoivent le produit pendant 4 mois, 6 jours sur 7, par tubage gastrique. Les doses administrées ont été de 10, 25, et 50 mg/kg/jour.

En fin d'expérimentation, les animaux sont sacrifiés, des dosages hématologiques et biochimiques sont réalisés, et les organes sont prélevés pour examen histologique.

Aucune modification des constantes biochimiques et hématologiques n'a été observée. Tous les organes étudiés sont dans des limites normales.

2) Chien :

5 animaux ont reçu chaque jour pendant 3 mois 200 mg V.O.

Aucune modification des constantes biochimiques n'a été observée.

D – RECHERCHE D'UNE ACTIVITE TERATOGENE

Des lots de 40 rats, 40 souris, et 20 lapins ont reçu des doses de 10, 25, et 50 mg/kg V.O.

Aucune anomalie macroscopique ou microscopique n'a été notée chez la descendance.



VIII – EFFETS SECONDAIRES CHEZ L'HOMME (EFFET OSSEUX EXCEPTÉ) (14)

Une étude de la littérature concernant la tolérance clinique de l'acide niflumique administré par les voies orale et rectale révèle que la tolérance est bonne dans 91 % des cas et mauvaise dans 9 % des cas. L'intolérance est pratiquement toujours d'origine digestive. Les réactions digestives sont le plus souvent des réactions minimales du type nausées, gastralgies, ou diarrhées. Exceptionnellement, des lésions digestives de type ulcéreux ou hémorragique ont été rapportées. (L'utilisation de NIFLURIL^R est donc contre-indiquée chez les sujets ayant des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux). La tolérance rectale des suppositoires semble être bonne, même au cours des traitements de relativement longue durée ou à posologie élevée.

Les réactions de type allergique sont exceptionnelles : moins de 0,001 % de manifestations cutanées ont été notées. Aux PAYS-BAS, un cas a été rapporté (22), où un malade a présenté, à deux reprises, un syndrome aigu "hépatite-like" après absorption de 2 gélules d'acide niflumique (INFLARYL^R, SQUIBB). L'atteinte du foie dans ce cas a été attribuée à une réaction d'hypersensibilité.

NIFLURIL^R ne semble pas entraîner de désordres cochléo-vestibulaires.

Le petit nombre d'observations publiées concernant l'utilisation de NIFLURIL^R pendant la grossesse signale une bonne tolérance chez la mère et chez l'enfant.

La tolérance biologique de l'acide niflumique est apparemment très bonne. L'incidence de ce produit sur la numération-formule sanguine, les tests hépatiques (Mac LAGAN, HANGER, transaminases, cholestérol), les tests rénaux (urée, compte d'ADDIS, glycosurie, albuminurie), et le métabolisme hydrosodé se montre nulle. Seule une modification possible de la crase sanguine, en rapport avec la sensibilisation des sujets ou les traitements spécifiques en cours, a été rapportée.

Il ressort de ces faits que l'usage éventuel de l'acide niflumique pour traiter l'ostéoporose devrait respecter les contre-indications suivantes :

- ulcère gastrique ou duodéal ancien ou récent,
- gastrectomie,
- hernie hiatale douloureuse,
- colites.



IX – GENERALITES SUR LES DIFFERENTES FORMES COMMERCIALES (14, 15, 23)

A – NIFLURIL^R GELULES

1) Présentation :

Flacon de 30 gélules.

2) Composition :

- Acide niflumique (DCI) ou acide
(trifluorométhyl - 3 - phénylamino) -
2 - nicotinique 0,250 g
- Excipient : amidon de maïs, talc,
stéarate de magnésium.
g.s.p. une gélule de 0,307 g.

3) Indications proposées :

- Rhumatismes inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, rhumatismes inflammatoires divers.
- Rhumatismes dégénératifs : coxarthrose, gonarthrose, spondylarthrose.
- Affections ab-articulaires : lombo-sciatiques, névralgies cervico-brachiales, périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, épicondylites.
- Goutte aiguë.
- Rééducation fonctionnelle : en rhumatologie et en orthopédie.
- Urologie : troubles fonctionnels d'origine inflammatoire (pollakiuries, lithiases urétérales).
- Proctologie : crises hémorroïdaires et fissures anales.
- Manifestations inflammatoires des maladies pulmonaires, en association avec l'antibiothérapie spécifique : pneumopathies, pleurésies, pleurites.
- Inflammations aiguës et subaiguës en O.R.L.
- Syndromes inflammatoires et algiques dentaires.
- Chirurgie réparatrice et plastique : suites opératoires.
- Traumatologie.
- Processus inflammatoires divers : phlébologie, gynécologie, obstétrique.

4) Contre-indication :

Ulcère gastro-duodéal même guéri.

5) Précautions :

Les incidents les plus fréquents sont de type digestif : nausées, gastralgies et diarrhées. Ces troubles, qui disparaissent à l'arrêt de la thérapeutique, peuvent le plus souvent être évités ou réduits par la prise des gélules au milieu des repas et par l'association avec un muco-protecteur ou la réduction de la posologie.

Traitements associés :

NIFLURIL^R peut être prescrit avec : antipaludéens de synthèse, sels d'or, dérivés de l'indole, pyrazolés, et salicylés. Il permet de réduire la thérapeutique cortisonique au strict minimum utile et, éventuellement, de la remplacer au terme d'un sevrage progressif.

L'association de NIFLURIL^R avec les anticoagulants est possible ; cependant, une surveillance clinique et biologique régulière est conseillée au 5ème et au 10ème jour du traitement, par exemple, une discrète adaptation de la posologie anticoagulante étant parfois nécessaire. Cette association est fortement contre-indiquée en cas d'ulcères gastroduodéaux même guéris.

6) Mode d'emploi et posologie :

2 à 4 gélules par jour à prendre toujours au milieu ou à la fin des repas.

L'association gélules-suppositoires permet un traitement adapté à chaque cas ; la dose est alors fonction du tableau clinique.

7) Législation et prix :

a) *Tableau* : C (substances vénéneuses).

b) *Visa* : NL 3.473.

c) *Prix* : 14,45 F + 0,35 S.H.P. (30 gélules).

d) *Remboursement* : Séc. Soc. à 70 % - Collect.

B – NIFLURIL^R SUPPOSITOIRES ADULTE

1) **Présentation** : Boîte de 8 suppositoires.

2) Composition :

- Acide niflumique (DCI) sous forme
d'ester β morpholino-éthylque 0,700 g.
- Excipient : glycérides semi-synthétiques
g.s.p. un suppositoire de 3,100 g. environ

3) **Indications proposées** : Voir forme Gélule.

4) Contre-indication :

Ulcère gastro-duodéal même guéri.

5) Précautions :

Traitements associés : Voir forme Gélule.

6) Mode d'emploi et posologie :

1 suppositoire au lever et au coucher.

L'association gélules-suppositoires permet un traitement adapté à chaque cas ; la dose est alors fonction du tableau clinique.

7) Législation et prix :

a) Tableau : C

b) Visa : NL 7.643.

c) Prix : 14,55 F + 0,35 S.H.P. (8 suppos. Ad.).

d) Remboursement : Séc. Soc. à 70 % - Collect.

C – AUTRES FORMES

L'acide niflumique est aussi commercialisé sous forme de NIFLURIL^R SUPPOSITOIRES ENFANT (dosés à 400 mg) et NIFLURIL^R POMMADE (1,8 g de produit par tube de 60 g.).



3 – RAPPEL SUR LA FLUOROSE OSSEUSE

I – GENERALITES SUR LES FLUOROSSES

Les fluoroses sont l'expression de la toxicité chronique du fluor, surtout au niveau des dents et des os, lors d'expositions prolongées plusieurs années.

Les premières publications de fluoroses humaines remontent à MOLLER (24) en 1932, à VELU (25) qui décrit en 1932 le "Darmous", et à SPEDER (26) en 1936. Mais l'affection était déjà connue de longue date, puisque la fluorose animale a été étudiée dès 1912 chez la vache par BARTOLUCCI (27), et que les premières fluoroses expérimentales ont été réalisées chez le chien par BRANDL (28) en 1891.

A – CAUSES

On distingue cinq formes étiologiques principales :

1) Fluoroses hydrotelluriques : (4, 6, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Elles sont dues à une absorption prolongée d'eau riche en fluor.

Ces fluoroses ont été observées dans de nombreux pays : INDE, MAROC, U.S.A., ARGENTINE, AFRIQUE du NORD, JAPON, EQUATEUR, CHINE, et SICILE.

La teneur en fluor de l'eau de boisson responsable de la fluorose est très variable, puisqu'elle varie de 2 à 46 ppm (1 ppm = 1 mg ion fluor/l). De plus, pour une même intoxication chronique au fluor, tous les individus ne font pas de fluorose. Il semble donc que plusieurs facteurs interviennent dans la genèse de l'affection, parmi lesquels sont surtout retenus la malnutrition, le travail physique, la teneur en calcium et en magnésium de l'alimentation, et la quantité d'eau de boisson absorbée.

Ces fluoroses ne s'observent qu'au bout d'une exposition de plusieurs dizaines d'années.

2) Fluoroses industrielles : (1, 7, 10, 24, 26, 35, 36, 37, 38, 39)

Elles sont la conséquence de l'utilisation importante du fluor dans de très nombreuses industries, telles les industries de l'aluminium, du beryllium, du verre et des émaux, des réfrigérants, des extincteurs, etc...

Ces fluoroses résultent d'une absorption digestive et/ou pulmonaire du fluor.

3) Fluoroses de voisinage :

Elles sont observées tout d'abord chez la vache se nourrissant de fourrage chargé de fluor (27). HERBERT (40) les a signalées chez l'homme en 1967.

Ces fluoroses touchent les êtres vivants, à proximité des usines utilisant le fluor. L'insuffisance rénale est un facteur favorisant de leur genèse.

4) Fluoroses au vin :

Elles ont été décrites par SORIANO (9) en ESPAGNE en 1966, et sont dues à l'utilisation du fluor pour la fermentation des vins.

Ces fluoroses s'observent chez des éthyliques chroniques et le plus souvent chez des sujets qui sont dénutris.

5) Fluorose médicamenteuse :

Récemment, PROST (11, 18) a rapporté deux cas de fluorose osseuse chez des malades qui avaient suivi des traitements continus et très prolongés à l'acide niflumique (NIFLURIL^R). Un troisième cas dû au même produit fait l'objet de cette thèse.

B – ORGANES – CIBLES

Les deux organes-cibles du fluor sont les dents et l'os. Les manifestations cliniques n'apparaissent qu'après un délai d'exposition en général supérieur à 10 ans.

Les dents sont les premières touchées au cours des fluoroses. Le fluor agit sur le bourgeon dentaire, sur la formation de l'émail. Il n'altère pas les dents de l'adulte. C'est donc pendant la formation de la deuxième dentition que se font les lésions, avant l'âge de 8 ans : il y a apparition de dents dites tachetées, ponctuées de plages marron, puis de sillons ; l'évolution se fait vers les caries, les gingivites, et les pyorrhées. L'adulte peut perdre ses dents du fait d'une dysparodontose.

De telles lésions ne s'observent pas dans les fluoroses industrielles, mais sont plutôt l'apanage des fluoroses hydrotelluriques. Ces altérations dentaires s'observent surtout pour une teneur en fluor supérieure à 2 mg/l de boisson, avec une augmentation nette de leur fréquence pour des taux allant de 1 à 3 mg/l.

A l'inverse et statistiquement, l'absence de fluor dans l'eau de boisson favorise l'apparition des caries dentaires. Pour la fluoruration des eaux, la teneur idéale est de l'ordre de 1 mg/l., pour la prévention de la carie dentaire (41).

L'os est le deuxième organe-cible dont l'atteinte est constante au cours des fluoroses. Cette atteinte osseuse, qui nous intéresse plus particulièrement, sera développée dans le chapitre suivant.



II – FLUOROSE OSSEUSE

A – ASPECTS CLINIQUES

Souvent, en particulier dans les fluoroses industrielles, l'atteinte osseuse est asymptomatique ; la découverte a lieu lors d'examens radiologiques systématiques ou pour une autre affection.

Parfois, des douleurs, avec raideur associée, surtout rachidiennes, plus rarement articulaires, la font découvrir.

Les fractures se voient chez l'animal jeune en période de croissance, mais ne sont pas habituelles chez l'homme.

Très rarement, au cours des fluoroses hydrotelluriques graves et surtout chez les sujets dénutris, on observe une ankylose totale du rachis, des compressions nerveuses radiculaires ou médullaires, voire une atteinte des nerfs crâniens (surdité).

B – ASPECT RADIOLOGIQUE

Il y a apparition d'une ostéocondensation qui intéresse surtout les os axiaux, et à un degré moindre, le squelette périphérique. Ainsi, on note une augmentation de la densité avec une perte de l'aspect trabéculaire normal, au niveau des vertèbres, des côtes, des clavicules, des omoplates, du crâne, et du bassin (où l'on remarque aussi un rétrécissement des trous obturateurs). Au niveau des os longs, qui présentent des contours irréguliers, on observe une augmentation significative de l'indice cortical (1).

Il existe de plus des exostoses et une ossification des insertions tendineuses et des membranes inter-osseuses tibio-péronières et radio-cubitales. Les ligaments peuvent se calcifier, en particulier au niveau vertébral et sacro-siatique. Des proliférations osseuses articulaires ont été observées au niveau des coudes, des genoux, et des chevilles.

Cependant, les lésions les plus évocatrices pour le diagnostic de fluorose osseuse sont les ostéophytes intervertébraux, l'atteinte globale du corps vertébral (avec prédominance au niveau du rachis cervical qui est très dense), l'atteinte de la base du crâne, et l'atteinte des avant-bras.

L'aspect radiologique des fluoroses comporte trois stades selon ROHOLM (42, 43), en fonction de l'importance de l'atteinte : au stade I, la trabéculation est grossière, avec des travées osseuses épaissies, denses, et irr gul res ; au stade II, il y a ostéocondensation par fusion des travées, entraînant une disparition de la trabéculation, et le contour osseux est irrégulier ; au stade III, il existe un aspect marmoréen, avec densification massive, épaississement des corticales, et réduction de l'espace médullaire. Ces différents stades peuvent coexister. FRITZ (44) a ajouté deux pré-stades, l'un comportant de vagues symptômes rattachés à la fluorose, les données de l'anamnèse, et la possibilité d'un début de condensation osseuse, et le deuxième, avec densification de la colonne dorsale et visibilité plus nette de l'apposition périostée au niveau des os des avant-bras et des membres inférieurs. Il existe une corrélation entre la durée d'exposition et le stade radiologique (3, 43).

C – BIOLOGIE

Le plus souvent, les valeurs biologiques sont normales, y compris les examens phosphocalciques. Ainsi, la calcémie, la phosphorémie, et la calciurie ne présentent pas de perturbations. Cependant, il existe des cas où les phosphatases alcalines sont augmentées (1, 3, 45).

La fluorémie, la fluorurie, et le fluor osseux sont toujours élevés au cours des fluoroses. Leurs dosages sont des éléments fondamentaux pour le diagnostic de fluorose, surtout ceux de la fluorurie et du fluor osseux.

1) Fluorurie :

Son dosage est effectué à l'heure actuelle par une méthode potentiométrique utilisant une électrode spécifique à membrane de fluorure de lanthane (électrode n° 96 - 09 ORION). Cette méthode est spécifique du fluor ionisé. La normale est de $0,52 \pm 0,17$ mg/24 h pour BOITEAU (19). Dans la fluorose, la fluorurie atteint plusieurs mg/24 h. Ainsi, BOILLAT (45) a trouvé 2,5 mg/24 h en moyenne dans des fluoroses industrielles, CZERWINSKI (1) 0,8 à 7 mg/l. dans des fluoroses industrielles et 2,5 à 7,5 mg/l dans des fluoroses hydrotelluriques.

2) Fluor osseux :

Sa détermination est effectuée par une technique identique à partir de cendres d'os. La moyenne des témoins est de 1036 ± 627 ppm (46). Le fluor osseux atteint, en moyenne, au cours des fluoroses industrielles : 5617 ± 2143 ppm pour BANG (46), 7480 ppm pour EVANS (47), et 6300 ppm pour SINGH (5). BOILLAT (48) estime que la fluorose est certaine au-delà de 4000 ppm de fluor osseux ($1000 \text{ ppm} = 0,1 \text{ g F}/100 \text{ g os}$) ; un doute peut exister pour un fluor osseux entre 2000 et 4000 ppm, nécessitant des arguments supplémentaires, histologiques par exemple.

Si l'on ne note pas de corrélation entre le pourcentage du fluor osseux et les manifestations cliniques, il existe, par contre, un parallélisme entre le stade radiologique et la teneur en fluor (3). Ainsi, le taux de fluor passe de 5000 ppm au stade I à plus de 10.000 ppm au stade II de ROHOLM.

Il est à noter que la distribution du fluor est très hétérogène dans l'os et que la constatation de zones à haute teneur fluorée chez les sujets qui ont une teneur moyenne limite est importante pour le diagnostic (46).

Enfin, on sait que le fluor stocké dans l'os peut être secondairement libéré d'une manière lente (49), et la condensation osseuse peut régresser, lorsque l'exposition au fluor cesse. La fluorose est, donc, réversible (36, 44, 50, 51).

3) Fluorémie :

Son dosage est également effectué par la méthode à électrode spécifique. La fluorémie a beaucoup moins d'intérêt dans le diagnostic de la fluorose osseuse, car les taux sont très variables chez les sujets normaux et surtout chez ceux atteints de fluorose. Les valeurs normales citées dans la littérature sont de l'ordre de 0,01 mg/l (19, 21, 52).

D – ETUDE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DE L'OS (2, 4, 5, 6, 7, 10, 46, 47, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60).

L'étude de l'os au cours des fluoroses repose soit sur les données de biopsies osseuses pratiquées chez les sujets atteints de fluorose industrielle ou hydrotellurique, soit sur l'étude de pièces de nécropsie.

1) Aspect macroscopique et propriétés physiques :

L'os fluorotique apparaît blanc, avec des contours irréguliers dus à de multiples exostoses, aux calcifications tendineuses et ligamentaires. Il est plus lourd que l'os normal. Cette atteinte peut intéresser toutes les pièces osseuses, mais prédominant sur les vertèbres, qui sont hypertrophiées avec parfois un rétrécissement du canal médullaire, et sur les os des membres : tibia, radius, et cubitus.

L'os est plus cassant que l'os normal, et l'étude de ses propriétés physiques montrent une augmentation de la résistance à la compression (qui fait intervenir la substance minérale) et une diminution de la résistance à la tension (qui fait intervenir les fibres de collagène). Ces constatations s'accordent bien avec le comportement osseux du fluor, qui touche à la fois la substance minérale et les fibres de collagène (54). Si l'os devient plus fragile au cours des fluoroses sévères, on ne note pas de fragilité osseuse au cours des fluoroses industrielles, où l'imprégnation fluorée est limitée (59), et, expérimentalement chez le rat, l'apport de fluor dans l'eau de boisson à une dose de 30 ppm par jour augmente la résistance aux fractures (61).

2) Aspect histologique :

Il existe peu d'études histologiques quantitatives sur l'os au cours des fluoroses humaines. Notre description s'appuie donc surtout sur des travaux récents (46, 53, 55, 59), et sur quelques biopsies osseuses non décalcifiées de fluoroses étudiées au Laboratoire de Recherches sur l'Histodynamique Osseuse (Faculté Alexis Carrel) à Lyon.

Les premières descriptions (4, 5) signalent une augmentation de l'épaisseur corticale et un système haversien pauvre et élargi, avec des lamelles osseuses désordonnées. Au niveau de l'os spongieux on décrivait un épaississement des travées osseuses et la présence d'amas ostéoïdes.

L'application de l'histomorphométrie statique et dynamique sur os non décalcifié à l'étude des biopsies osseuses permet une description plus précise. L'étude, au Laboratoire, de quelques cas certains de fluorose a montré :

- une condensation massive de l'os spongieux, avec une augmentation très marquée du volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

(Le V.T.O. représente le pourcentage de l'espace spongieux occupé par des travées osseuses. Il inclut la mesure du tissu osseux calcifié et du tissu ostéoïde. Sa mesure est réalisée grâce à un intégrateur à révoluer ZEISS I et un objectif 10 X. Le réticule comporte 25 points. Sur chaque coupe, 8 champs sont analysés, et l'on étudie 8 coupes. On dénombre alors combien des 1.600 points ainsi projetés tombent sur des travées osseuses.)

A cette ostéocondensation s'ajoutent des territoires à texture lamellaire anormale, faits d'os tissé à texture anarchique comme le montre l'examen en lumière polarisée.

- une augmentation inconstante des surfaces de résorption (S.R.).

(Les S.R. représentent le pourcentage de l'interface os-moëlle encoché par les lacunes de résorption, sans distinction entre les surfaces dites "actives" ou "inactives" en fonction de la présence ou non d'ostéoclastes (62). Cette mesure est réalisée grâce à un oculaire intégrateur ZEISS II comportant des segments de droite.)

- une augmentation du volume ostéoïde relatif (V.O.) de l'os spongieux et des surfaces ostéoïdes (S.O.), avec un indice d'épaisseur de l'ostéoïde (I.E.O.) habituellement normal, mais parfois augmenté, avec nette hétérogénéité dans l'épaisseur des liserés ostéoïdes selon les foyers d'ostéoïdose. (Le V.O. de l'os spongieux est le pourcentage de l'espace spongieux occupé par du tissu ostéoïde. Sa mesure est réalisée grâce à un réticule à 100 points. On dénombre la quantité de points se projetant sur le tissu osseux minéralisé et non minéralisé, puis, parmi ces points,

ceux ne se projetant que sur le tissu ostéoïde.) (Les S.O. sont le pourcentage des surfaces trabéculaires totales recouvertes d'ostéoïde. Leur mesure est réalisée grâce à un intégrateur ZEISS II comportant 6 segments de droite et un objectif 50 X. Le principe en est le même que la mesure des surfaces de résorption.) (L'I.E.O. exprime l'épaisseur moyenne des liserés ostéoïdes et est égal au rapport : volume ostéoïde/surface ostéoïde x 100.)

— un ralentissement très marqué de la vitesse de calcification (V.C.) au niveau de l'os spongieux.

(La V.C. représente la vitesse de progression du front de calcification, telle que l'on peut l'apprécier grâce au double marquage par la tétracycline. Elle est obtenue en divisant la distance entre les deux marquages fluorescents par le nombre de jours séparant la prise de tétracycline.)

— une augmentation inconstante des surfaces des lacunes périostéocytaires (S.L.P.) avec en outre aspect tacheté de l'os périlacunaire.

(La surface moyenne de section des lacunes périostéocytaires représente la surface moyenne du quadrilatère dans lequel s'inscrivent les lacunes périostéocytaires apparaissant optiquement vides. Elles sont mesurées grâce à un oculaire micrométrique 10 X et un objectif à immersion 100 X.)

Ces données sont en bon accord avec celles de la littérature. BANG (46) note de plus une augmentation significative de la porosité corticale, définie comme le pourcentage de l'os cortical occupé par les canaux et les zones de résorption. Enfin, BAUD (54) rapport l'existence de modifications des lacunes périostéocytaires, dont certaines sont élargies et d'autres tachetées.

L'étude histologique de l'os exposé de façon prolongée au fluor met en évidence, donc, l'existence d'une stimulation ostéoblastique, avec formation accrue d'ostéoïde, traduite par l'augmentation importante des surfaces ostéoïdes, et d'une augmentation de la formation d'os, représentée par l'augmentation d'épaisseur des travées osseuses au niveau de l'os spongieux et de l'os cortical. Une augmentation modérée de la résorption osseuse est parfois présente, et un retard de la minéralisation semble être un phénomène constant.



4 – RESUME DE L'OBSERVATION

Madame Odette MU., âgée de 35 ans, est adressée par le Docteur R. FARGEOT à la Clinique de Rhumatologie (Professeur G. VIGNON) de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon, le 10 janvier 1972, pour équilibration du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde, et pour synoviorthèse chimique éventuelle des deux genoux, sièges d'une poussée évolutive inflammatoire récente (datant du mois de juillet 1971). La polyarthrite rhumatoïde, évidente cliniquement, évolue depuis 8 ans.

Cette femme mariée, mère de trois enfants en bonne santé (une fille de 6 ans et deux garçons de 10 et 11 ans), ne présente pas d'autre antécédent pathologique qu'une hépatite ictérique survenue à l'âge de 26 ans, deux mois avant les premières manifestations inflammatoires au niveau de son poignet droit. Ses parents, son frère, et une de ses deux sœurs sont en bonne santé. L'autre sœur présente une "maladie rhumatismale" de nature non précisée par la patiente.

Successivement, la malade a présenté des poussées inflammatoires au niveau des deux poignets, des articulations métacarpophalangiennes, des articulations interphalangiennes proximales, des deux chevilles, du coude gauche, et, pendant les deux ou trois dernières années avant sa première hospitalisation à la Clinique de Rhumatologie, des deux genoux. Elle a aussi présenté, une seule fois depuis le début de sa polyarthrite rhumatoïde, une atteinte inflammatoire fugace au niveau de son épaule droite. Actuellement, elle souffre aux deux genoux, mais de façon plus importante, à droite, avec des douleurs nocturnes et un enraidissement matinal, avec dérouillement après environ deux heures. Le traitement de cette patiente a toujours été difficile et assez mal supporté du fait d'effets secondaires. Elle prend des corticoïdes depuis 1964, c'est-à-dire depuis le début de sa maladie, en raison d'une intolérance cutanée aux sels d'or. Elle présente également une intolérance aux antipaludéens et à la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle prend, donc, depuis 8 ans : cinq comprimés d'ELESTOL^R (0,04 g diphosphate de chloroquine, 0,75 mg prednisone, et 0,20 g aspirine pour un comprimé) par jour, un demi-comprimé de DECORTILENE^R (6 mg prednylidène pour un comprimé) par jour, et de l'aspirine à la demande. Elle prend également, depuis juin 1967, date de la mise en vente de ce médicament, quatre à six gélules par jour de NIFLURIL^R (250 mg acide niflumique pour une gélule), avec, de temps en temps, un suppositoire à 700 mg de NIFLURIL^R. La malade a présenté une prise de poids de 9 kg depuis 1965.

L'examen permet de retenir une atteinte inflammatoire du genou droit, des poignets, des articulations métacarpophalangiennes (avec des désaxations "en coup de vent" cubital), des chevilles, et du coude droit (siège d'un flexum à 30°). Les hanches sont respectées. On note une certaine raideur à la marche due à la difficulté de fléchir les genoux. Il n'y a pas de nodosités sous-cutanées, d'adénopathies, d'hépatomégalie, ni de splénomégalie. Par ailleurs, l'examen clinique est normal, en dehors d'une abolition inexpliquée du réflexe rotulien à droite ; la tension artérielle est de 110/80 mm Hg et le pouls est de 86/minute.

La malade est revue dans le service en février 1973, puis en août 1975. La deuxième hospitalisation est marquée par une poussée évolutive au niveau des chevilles et des genoux, et la troisième par des arthralgies prédominant au genou gauche et à l'épaule gauche. A partir d'octobre 1974, elle prend un suppositoire d'INDOCID^R 100 (100 mg indométacine) le soir et un suppositoire d'INDOCID^R 50 (50 mg indométacine) le matin. **A la même époque, elle cesse de prendre du NIFLURIL^R.** A la sortie de son troisième séjour, on lui prescrit un suppositoire d'INDOCID^R 100 le soir et six gélules de PROFENID^R (50 mg kétoprofène pour une gélule) dans la journée. Le traitement de fond de son rhumatisme inflammatoire n'a pas été modifié. Depuis le début de sa maladie, la patiente a subi aussi des traitements locaux : nombreuses injections intra-articulaires de corticoïdes, synoviorthèses réalisées en janvier 1972 (acide osmique dans le genou droit ; erbium dans les MCP 3 droite et gauche et dans le poignet gauche), en février 1973 (erbium dans les MCP 2 droite et gauche et dans le poignet droit ; acide osmique dans la cheville droite), et en août 1975 (acide osmique dans le genou gauche). Une prothèse géomédique (MARMOR bi-

compartimentaire) est posée par le Docteur C. NOURISSAT au niveau du genou droit en septembre 1975, et la malade se fait installer une prothèse géomédique au niveau du genou gauche en 1977, avec de bons résultats fonctionnels.

Sur le plan biologique, il s'agit d'une polyarthrite rhumatoïde séro-positive (1972 : Latex = 1/640 et WAALER-ROSE = 1/32 ; 1975 : Latex = 1/2560).

Il n'y a pas d'anticorps anti-nucléaires, ni de cellules LE. L'électrophorèse des protéines montre dans le sérum des gamma-globulines à 23 % en 1972 et en 1975. La VS (méthode de WESTER-GREEN) est à 50 mm pour la première heure en 1972 et à 26 mm pour la première heure en 1975. La fonction rénale est subnormale avec, en 1972, une urée sanguine à 0,50 g/l (8,30 mmol/l) et une protéinurie nulle, et, en 1975, une urée sanguine à 0,45 g/l (7,47 mmol/l), une créatinine sérique à 9 mg/l (79,56 μ mol/l), et une discrète protéinurie à 0,14 g/24 h. Le syndrome inflammatoire se traduit également par une discrète anémie à 3.800.000 GR/mm³ ($3,8 \cdot 10^9$ éléments/l), avec une hémoglobine à 11,6 g/100 ml (116 g/l) en 1972 et un fer sérique à 46 μ g/100 ml (8,23 μ mol/l) en 1975.

En somme, il s'agit d'une observation de polyarthrite rhumatoïde très classique, ne présentant aucune particularité clinique évolutive ou biologique.

L'originalité de cette observation réside dans la découverte, dès janvier 1972, c'est-à-dire dès le premier séjour hospitalier de cette malade, d'une ostéose condensante, indiscutable radiologiquement, intéressant le bassin, la colonne vertébrale dans son ensemble (Figure n° 3), le gril costal, les omoplates, et, à un degré moindre, le crâne et les membres supérieurs et inférieurs. Il s'agit d'une condensation homogène, ne s'accompagnant d'aucune modification de la forme des pièces osseuses, sans périostose. Cette ostéose est parfaitement latente. La découverte est fortuite à l'occasion de radiographies articulaires effectuées dans le cadre de l'expertise radiologique de la polyarthrite rhumatoïde.

Des clichés osseux réalisés en novembre 1968, soit trois ans plus tôt, et qui sont apportés secondairement par la malade, montraient déjà, à un moindre degré, la présence d'une condensation osseuse intéressant le bassin et la colonne (Figure n° 4).

Les dosages phosphocalciques répétés réalisés en janvier 1972 montrent :

- Calcium sérique : 95 à 99 mg/l ou 2,38 à 2,48 mmol/l
(N par complexométrie avec le réactif de PATTON et REEDER : 99 à 101 mg/l).
- Phosphore sérique : 27 à 35 mg/l ou 0,87 à 1,13 mmol/l
(N avec la méthode colorimétrique de MISSON : 29 à 43 mg/l).
- Phosphatases alcalines sériques : 4 uB
(N avec la méthode de KLEIN, BABSON et READ : 0,5 à 5 uB).
- Calcium urinaire : 28 à 40 mg/24 h ou 0,70 à 1,00 mmol/24 h
(N par complexométrie avec le réactif de PATTON et REEDER : 100 à 250 mg/24 h).
- Phosphore urinaire : 242 mg/24 h ou 7,82 mmol/24 h
(N avec la méthode colorimétrique de MISSON : 600 mg à 1 g/24 h, les 2/3 étant le reflet de l'alimentation).
- Hydroxyproline urinaire : 40 à 50 mg/24 h ou 305,2 à 381,5 μ mol/24 h
(N avec la méthode de PROCKOP et UDENFRIEND : 20 à 45 mg/24 h.).

On note donc une hypocalciurie, qui pourrait s'expliquer par une avidité calcique du squelette.

Dans le but de préciser la nature de cette ostéocondensation, une biopsie osseuse iliaque transfixiante est réalisée sous anesthésie locale le 26 janvier 1972 avec un trocart de 6 mm de diamètre intérieur, pour déterminer la structure histologique de cette densification osseuse sur des fragments décalcifié et non décalcifié (Docteur P.J. MEUNIER). Les deux cylindres osseux présentent une architecture bien conservée.

Sur le fragment osseux décalcifié à l'acide nitrique, les corticales sont épaisses : 1400 et 1500 μm (N pour l'âge et le sexe : $1230 \pm 270 \mu\text{m}$) et bien compactes. Les travées de l'os spongieux sont massives et largement anastomosées entre elles, avec un volume trabéculaire osseux très augmenté, à 36 % (N pour l'âge et le sexe : $23,3 \pm 4,1 \%$). L'étendue des surfaces de résorption est normale, à 2,9 % (N : $3,6 \pm 1,1 \%$).

Les surfaces des lacunes périostéocytaires sont normales, à $47,9 \mu\text{m}^2$ (N : $50,7 \pm 5,5 \mu\text{m}^2$). La moëlle osseuse est très riche, avec un volume adipeux médullaire bas, à 22 % (N : $36,5 \pm 5 \%$). L'architecture lamellaire et ostéonique est normale en lumière polarisée. Il n'y a pas d'ilôts cartilagineux intra-osseux, ni de fibrose médullaire. On note quelques gros foyers d'ostéoclastose dans une corticale. Cet examen permet de confirmer et de chiffrer la densification du tissu osseux, sans cependant préciser la nature de l'affection en cause.

Dans le fragment osseux non décalcifié, les corticales sont aussi anormalement épaisses, l'os trabéculaire est extrêmement densifié, comme dans le fragment décalcifié, mais on note surtout des anomalies de la quantité et de la répartition de l'ostéoïde, avec un volume ostéoïde relatif très accru, à 11,5 % (N pour l'âge et le sexe : $2 \pm 1,2 \%$). Les surfaces ostéoïdes sont très étendues, à 76 % (N pour l'âge et le sexe : $11,3 \pm 6,8 \%$). L'indice d'épaisseur de l'ostéoïde est normale, à 15,1 (N pour l'âge et le sexe : $17,5 \pm 2,5$). Cependant, dans certains endroits, il existe des bordures ostéoïdes anormalement épaisses, qui semblent être composées d'os tissé, en lumière polarisée. Les couches ostéoïdes minces ont, pour la plupart, une structure lamellaire normale.

En somme, confirmation de la densification osseuse, mais aussi révélation d'une hyperostéoïdose importante, inapparente sur les préparations d'os décalcifié. Cette hyperostéoïdose paraît correspondre, plus qu'à une ostéomalacie densifiante, à une fluorose, et c'est ce diagnostic qui, histologiquement, paraît le plus probable. (Une étude de la vitesse de calcification du tissu osseux par double marquage à la tétracycline n'a pas été réalisée, car la malade n'avait pas eu de marquage préalablement à la biopsie.)

Dans l'hypothèse d'une fluorose, un dosage de fluor est donc effectué dans les urines de la malade, puis dans le tissu osseux lui-même à l'occasion d'une seconde biopsie. Les résultats de ces déterminations (Laboratoire de Chimie Analytique de l'Université Claude Bernard - Professeur BADINAND), en date du 18 mai 1973, sont les suivants :

- Fluor urinaire (exprimé en F^-) : 2,26 mg/l
(N par colorimétrie, selon le principe de DE BOER : 0,8 mg/l, selon FABRE et TRUHAUT) (63).
- Fluor osseux (exprimé en F^-) : 0,32 mg %
(N par colorimétrie, selon le principe de DE BOER : 0,05 à 0,15 mg %, selon FABRE et TRUHAUT) (63).

Ces résultats confirment le diagnostic de fluorose. Il convient, donc, de rechercher l'origine de cette atteinte osseuse par le fluor. Le dosage du fluor (exprimé en F^-) dans l'eau de boisson de la malade s'avère cependant normal, à 124 $\mu\text{g/l}$ (N par colorimétrie, selon le principe de DE BOER : jusqu'à 1,5 mg/l, selon FABRE et TRUHAUT) (63). Dès 1973, le diagnostic de fluorose est donc établi, mais l'étiologie de celle-ci reste alors totalement inexpliquée.

En août 1975, quand la malade est revue en hospitalisation pour examens de contrôle, **elle a déjà interrompu la prise de NIFLURIL^R depuis environ un an.** Cependant, les nouvelles radiographies du squelette mettent en évidence une ostéocondensation extrêmement importante, diffuse, marmoréenne, manifestement plus importante qu'en janvier 1972 et février 1973 (Figure n° 5).

Ce n'est qu'en 1978, à la lecture de la publication des deux observations précédentes de PROST (11), que cette fluorose osseuse est rattachée a posteriori à la prise chronique d'acide niflumique de juin 1967 à octobre 1974.

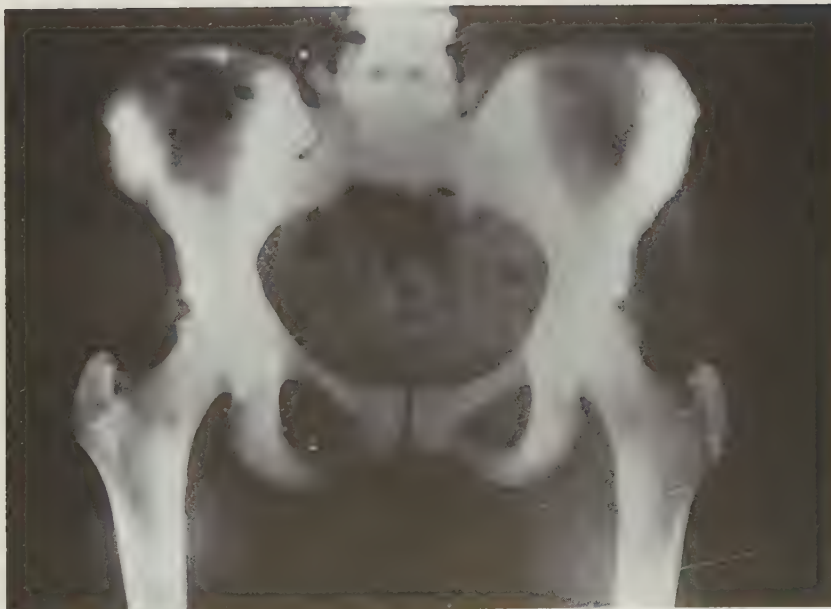




A



B



C

Figure n° 3 : Radiographies de janvier 1972 montrant une ostéocondensation évidente et diffuse : A) Colonne dorsale de face. B) Colonne dorsale de profil. C) Bassin de face.



Figure n° 4 : Radiographie de novembre 1968.
Sur le profil lombaire, la densification osseuse est déjà évidente, mais moins prononcée qu'en janvier 1972.



Figure n° 5 : Radiographie d'août 1975.
Sur le profil cervical, un an après l'arrêt de l'acide niflumique, la densification osseuse marmoréenne très prononcée est plus importante que celle constatée en janvier 1972 et en février 1973.

5 – COMPARAISON AVEC LES DEUX CAS CONNUS (11, 18)

Ce troisième cas de fluorose osseuse induite par la prise prolongée d'acide niflumique a donc été décrit, comme les deux précédents, au cours d'une polyarthrite rhumatoïde, où l'acide niflumique était prescrit à titre anti-inflammatoire. La réalité de la surcharge fluorée est incontestable devant l'augmentation du fluor sanguin (dosé dans un seul cas), urinaire (dosé dans les trois cas), et osseux (dosé dans deux cas) notée chez les trois malades. Elle s'explique facilement, lorsque l'on sait que chaque gélule de 250 mg d'acide niflumique apporte (ou plutôt apporterait, si tous les ions F^- étaient libérés de la molécule organique) 50,5 mg de fluor, ce qui représente la dose quotidienne préconisée dans le traitement de l'ostéoporose commune (13, 64, 65, 66, 67, 68, 69).

Les trois observations rapportées à ce jour ont une certaine unité. Les trois malades, de sexe féminin, présentaient une polyarthrite rhumatoïde avérée, évoluant depuis plusieurs années, et étaient toutes soumises à une corticothérapie prolongée. Les doses de prednisone étaient relativement voisines, se situant dans notre observation à 7 mg par jour et à 5 mg et 10 mg dans les observations rapportées par PROST (11, 18).

Les signes de densification du squelette étaient dans notre observation décelables radiologiquement après 1 an 1/2 de traitement, évidents après 4 ans 1/2 de traitement, et persistants 1 an après l'arrêt de la prise d'acide niflumique. Dans les deux observations de la littérature, la découverte de l'ostéose condensante est survenue 8 ans 1/2 et 10 ans après le début du traitement par le NIFLURIL^R. Les doses absorbées quotidiennement, qui pour notre malade étaient de 1 g à 1,50 g d'acide niflumique (sans tenir compte des suppositoires - dosés à 700 mg - pris à la demande), étaient de 750 mg à 1 g pour les patientes de PROST.

Dans l'ensemble, ces observations sont, donc, assez comparables.

Dans ces trois cas, les malades auraient du logiquement développer des signes d'ostéoporose rachidienne, induite à la fois par la corticothérapie prolongée et par la polyarthrite rhumatoïde elle-même (par l'intermédiaire des processus inflammatoires et de l'immobilisation provoqués par la maladie). En réalité, les malades ont développé une ostéocondensation, prédominante au niveau du bassin et du rachis, que l'on n'observe jamais, quel que soit l'âge, sous l'influence de la seule corticothérapie.

Une particularité d'une des observations de PROST est le contraste entre l'ostéocondensation du rachis et du bassin, et la fragilité du squelette des membres, puisque cette malade a été victime de plusieurs fractures des membres inférieurs. Dans notre observation, on retrouve que la condensation osseuse est prédominante au niveau du squelette axial, comme cela est classique au cours de la fluorose osseuse, alors qu'elle est moins évidente au niveau des membres. L'augmentation de l'opacité du squelette notée dans notre observation, un an après l'arrêt du NIFLURIL^R, peut s'expliquer de façon simple par une calcification de la grande quantité de tissu ostéoïde qui s'est accumulé progressivement, sous l'influence du fluor apporté par l'acide niflumique.

Dans l'observation de PROST, on pourrait éventuellement expliquer la survenue des fractures par une ostéomalacie dont témoigne l'élévation importante de la quantité de tissu ostéoïde (volume ostéoïde relatif : 19,13 % ; N pour l'âge et le sexe : $2 \pm 1,2$ %), qui est nettement supérieure à celle notée dans notre observation (11,5 %) et avoisine le seuil fissuraire (20 %).

Cependant, cela n'explique pas l'absence de tassement vertébral. Ceci remet encore une fois en question le parallélisme dans l'évolution anatomique du squelette périphérique et du squelette axial.

Tout se passe comme si l'action du fluor était surtout nette au niveau de l'os spongieux, qui est abondant au niveau du squelette axial, et peu marquée au niveau de l'os cortical, qui prédomine dans le squelette périphérique. On peut aussi envisager que des phénomènes différents au niveau de l'os cortical et de l'os spongieux sont mis en jeu sous l'action du fluor.

6 – PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

I – INTERET DU FLUOR DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE

L'ostéoporose est une affection très fréquente, qui correspond à une raréfaction du tissu osseux en deçà du seuil compatible avec le soutien du poids du corps. Sa définition est anatomique. Un sujet est ostéoporotique, lorsqu'il possède à l'intérieur des pièces de son squelette une quantité de tissu osseux calcifié inférieure à celle d'une population-témoin de même âge et de même sexe (70). Lorsque la diminution de cette quantité de tissu osseux calcifié atteint un certain seuil, le squelette ne peut plus remplir ses fonctions mécaniques de soutien, et on voit apparaître les fractures et les tassements vertébraux qui en sont la traduction clinique. Traiter efficacement l'ostéoporose consiste à être capable d'augmenter la quantité de tissu osseux de l'ostéoporotique jusqu'à un retour à sa valeur normale, et non pas à se contenter de limiter la perte osseuse chez des sujets ayant déjà atteint le seuil fracturaire.

De multiples thérapeutiques ont été utilisées dans le traitement de l'ostéoporose, mais que ce soit le calcium, les anabolisants, la vitamine D, ou les oestrogènes, si dans certains cas un ralentissement de la perte osseuse a pu être obtenue, aucune de ces médications n'a été capable de restaurer un capital osseux normal chez l'ostéoporotique, c'est-à-dire, de positiver le bilan tissulaire osseux et de faire passer le patient au-dessus du seuil fracturaire. De plus, l'amélioration des méthodes d'histomorphométrie osseuse, avec l'introduction en particulier du double marquage par la tétracycline (71), a permis un premier démembrement de l'ostéoporose (72), démontrant son hétérogénéité et la prédominance dans sa genèse d'une dépression ostéoblastique. Dès lors, si l'on peut envisager différents mécanismes pour obtenir une positivation du bilan osseux, la plus logique en termes physiopathologiques est donc la stimulation des ostéoblastes. Le fluor paraît à l'heure actuelle la seule thérapeutique capable d'avoir une telle action.

La constatation dans les fluoroses d'une densification osseuse (24, 25, 30, 43), d'une moins grande fréquence de l'ostéoporose (73) et des fractures vertébrales (74) dans les régions riches en fluor, apportait les premiers arguments qui ont amené à l'utilisation du fluor dans le traitement de l'ostéoporose, les premiers essais thérapeutiques chez l'homme remontant à RICH (75) en 1961. Depuis lors, le fluor a fait l'objet de très nombreux travaux, aussi bien chez l'animal, normal ou ostéoporotique (76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83), que chez l'homme ostéoporotique (13, 65, 66, 67, 68, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

En dépit de l'hétérogénéité des protocoles, divers quant à la durée de traitement, la posologie du fluor, et les médications associées, la grande majorité de ces travaux tend à démontrer que l'action essentielle du fluor est une stimulation ostéoblastique obtenue au bout de quelques mois de traitement. Cet effet est d'autant plus marqué que la posologie du fluor est élevée, mais il peut être obtenu pour des doses modérées de l'ordre de 40 à 50 mg de FNa par jour, et il s'associe le plus souvent à une augmentation modérée de la résorption osseuse.

Le résultat de ces deux processus est un gain d'os, prouvé par l'augmentation de la quantité d'os mesuré par différentes techniques. Un tel résultat correspond bien à ce que l'on doit attendre d'un traitement de l'ostéoporose et se traduit par une diminution des phénomènes douloureux et de la fréquence des tassements vertébraux dans le temps. Deux critiques principales, cependant, sont faites à cette thérapeutique. La première est la constatation d'une mauvaise minéralisation du tissu osseux formé, rapportée par la grande majorité des auteurs, avec, dans certains cas, apparition d'ostéomalacie. De tels troubles semblent l'apanage des fortes doses de fluorure de

sodium, au-delà de 60 mg par jour, et leur utilisation sans association à du calcium et à de la vitamine D. Leur fréquence est nettement diminuée par l'utilisation de doses moindres (de l'ordre de 45 mg par jour) (67, 68, 90, 93, 94, 99, 101) en association pour certains à de la vitamine D et du calcium. De plus, ce trouble de la minéralisation diminue avec le temps, puisqu'il semble que la calcification du tissu osseux tende à se normaliser au-delà de la deuxième année du traitement (92). La deuxième critique est celle de la toxicité supposée du fluor. Il semble bien prouvé actuellement que le fluor ne possède ni toxicité rénale (102, 103, 104, 105), thyroïdienne (104, 106, 107, 108), ou hématologique (109), ni d'action sur la reproduction (110), ni d'effet de type carcinogénétique ou mutagénique (111, 112, 113, 114). Les manifestations observées au cours des fluoroses sont avant tout d'ordre osseux et dentaire. Les lésions dentaires ne se développent pas chez l'adulte, et seules les lésions osseuses sont à prendre en considération. Il est à noter qu'elles sont le plus souvent asymptomatiques et qu'elles nécessitent pour s'exprimer une exposition au fluor d'au moins dix ans, plus volontiers vingt ans. Le risque de les voir survenir aussi sévères que dans certaines fluoroses, avec raideur articulaire et compressions nerveuses, paraît nul lors du traitement de l'ostéoporose par le fluor. En revanche, des effets secondaires à type de troubles digestifs et articulaires sont souvent signalés pendant la période thérapeutique, mais aucun tableau ressemblant à ce que l'on observe dans les grandes fluoroses hydrotelluriques n'a jamais été rapporté. Enfin, si des manifestations graves telles une névrite optique (115) ou la présence de cellules anormales dans la moëlle (116) ont été rapportées chez des sujets traités au fluor, leur caractère est exceptionnel et, surtout, elles ne peuvent être rattachées formellement au fluor.

Le fluor est donc capable de stimuler la formation du tissu osseux et, de ce fait, s'avère être une médication de choix dans le traitement de l'ostéoporose, d'autant que si des effets secondaires sont incontestables, il semble que l'on puisse être rassuré quant à son éventuelle toxicité. Il est évident que les modalités thérapeutiques sont certainement à perfectionner. Si l'utilisation de doses modérées de l'ordre de 25 mg d'ion fluor par jour, associées à de la vitamine D et du calcium, semble un compromis raisonnable entre l'effet bénéfique sur l'os et les effets secondaires, l'utilisation d'autres composés organofluorés, tel l'acide niflémique, et d'autres métabolites de la vitamine D, tel le 25-OH-cholécalciférol et le 1-25-OH-cholécalciférol, méritent d'être essayés. Enfin, la durée de cette thérapeutique, si elle semble devoir être d'au moins 2 ans (99), ne pourra être fixée avec précision qu'avec plus de recul.



II – PROTOCOLE D'UNE ETUDE EN COURS

BOITEAU (19) a récemment démontré que la production d'ions fluor à partir d'acide niflumique a pour effet de maintenir le taux de fluor ionisé plasmatique au-dessus de son niveau normal, et ceci pendant toute la durée du traitement. Avec la posologie habituelle, cette élévation est permanente et relativement stable. Elle diffère, donc, de celle produite par l'administration de fluorure de sodium, qui est caractérisée par des fluctuations importantes et rapides (21).

Pour ces raisons, une étude de la comparaison des effets du fluorure de sodium et de l'acide niflumique dans le traitement des ostéoporoses communes par l'association fluor-vitamine D-calcium a été commencée à la fin de 1978 à la Clinique de Rhumatologie (Professeur G. VIGNON et Professeur P.J. MEUNIER) de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon. En voici le protocole :

A – BUTS DE L'ETUDE

1) Comparer les effets cliniques, radiologiques, biologiques, et histologiques osseux d'une dose quotidienne de 50 mg de fluorure de sodium et de 500 mg d'acide niflumique, administrés pendant au moins deux ans, pour traiter l'ostéoporose commune de l'adulte d'apparence primitive, en association avec 8000 U.I. de vitamine D2 et 1 g de calcium-élément par jour.

2) Comparer les taux de la fluorémie et de la fluorurie obtenus avec les deux produits.

B – CRITERES D'ADMISSION

Ostéoporose commune d'apparence primitive chez des malades des deux sexes, avec présence d'au moins une déformation vertébrale, dorsale ou lombaire, douloureuse. Tous les sujets auront eu un bilan lors d'une hospitalisation initiale.

C – CRITERES D'EXCLUSION

- Ulcère gastrique ou duodéal, récent ou ancien, même guéri.
- Gastrectomie.
- Hernies hiatales douloureuses.
- Colites.
- Coronarite (angor ; infarctus ancien).
- Artérite des membres inférieurs.
- Hypertension, avec TA minima supérieure à 12 cmHg.
- Ostéomalacie prouvée par la radiologie, la biologie, ou l'histologie.
- Insuffisance rénale chronique, avec créatininémie supérieure à 18 mg/l. (159,12 μ mol/l).
- Sujets sous anticoagulants au long cours.

D – BILAN INITIAL

1) Clinique :

- Antécédents.
- Taille et poids.
- Intensité des douleurs rachidiennes (discrètes, modérées, intenses).
- Siège des douleurs rachidiennes et leurs irradiations.
- Horaire des douleurs (permanentes, aux mouvements).
- Indice de SCHOBER et distance mains-sol.

2) Radiologie :

– Colonne dorsale de face et de profil, colonne lombaire de face et de profil, mesure de l'indice radiologique vertébral ou I.R.V. (117). (Cet indice est établi sur 15 vertèbres, de D3 à L5 inclus, sur les radiographies de profil du rachis, en attribuant à chaque vertèbre un coefficient suivant son aspect radiologique. Ainsi, une vertèbre saine est comptée 1, biconcave 2, et tassée 4. Un sujet sain a donc un I.R.V. à 15. L'avantage de cet indice est d'une part d'exprimer par un seul chiffre l'état radiologique rachidien, d'autre part d'introduire un critère objectif d'évolution radiologique.)

- Bassin de face.
- Crâne de profil.
- Mains de face.

3) Absorptiométrie (avec l'appareil de CAMERON) : de l'extrémité inférieure des deux os des deux avant-bras, en éliminant les sujets ayant des fractures à ce niveau. (Cette méthode étudie la captation par l'os d'un rayonnement monochromatique émis par une source radioactive, captation qui est fonction du degré de minéralisation de la pièce osseuse. Les résultats sont exprimés en gramme par centimètre d'os exploré.)

4) Biologie :

a) Sang

- Calcémie (sur 3 jours).
- Phosphorémie (sur 3 jours).
- Phosphatases alcalines (sur 3 jours).
- Fluorémie (sur 3 jours).
- Créatininémie (sur 3 jours).
- Parathormone (1 dosage).
- 25-OH-cholécalciférol (1 dosage).

b) Urines

- Calciurie (sur 3 jours).
- Phosphaturie (sur 3 jours).
- Hydroxyprolinurie (sur 3 jours).
- Fluorurie (sur 3 jours).
- Créatininurie (sur 3 jours).

c) *Test d'hypocalcémie aiguë provoquée* : par l'injection I.M. de 100 U MRC de calcitonine synthétique de saumon (SCT), avec contrôles aux 3⁰, 6⁰, 9⁰ et 24⁰ heures.

5) **Histomorphométrie statique et dynamique** : d'une biopsie osseuse transiliaque non décalcifiée, obtenue avec un trocart de 8 mm de diamètre. Tous les malades auront eu avant cette biopsie un double marquage par déméthylchlortétracycline (LEDERMYCINE^R), administrée à la dose de 300 mg midi et soir pendant 2 jours, puis, après un arrêt de 12 jours, à nouveau pendant 4 jours. La biopsie osseuse sera effectuée 3 à 7 jours après le dernier jour du deuxième marquage.

E – MODALITES DU TRAITEMENT

Le malade recevra :

1) Pendant le premier mois :

– NIFLURIL^R, donné seul, à raison d'une gélule à 250 mg au milieu ou à la fin des deux grands repas (midi et soir), soit à la dose de 500 mg/jour.

2) Au-delà de la fin du premier mois, on ajoutera au NIFLURIL^R :

– STEROGYL^R : 10 gouttes midi et soir avant le repas, soit 20 gouttes/jour (8000 U.I. de vitamine D2).

– CALCIUM-SANDOZ^R "FORTE" : 1 comprimé le matin au petit déjeuner et 1 le soir au coucher, soit 2 comprimés/jour (cela représente 1000 mg de calcium-élément).

Il faut formellement éviter la prise simultanée d'acide niflumique et de calcium, car il pourrait apparaître du fluorure de calcium, très insoluble, donc d'absorption difficile.

Ce traitement sera poursuivi sans aucune interruption pendant au moins **deux ans**.

F – NOMBRE DE MALADES à traiter avec l'acide niflumique :

Vingt à trente.

G – BILAN DE CONTROLE DES EFFETS DU TRAITEMENT

1) Clinique : cf. D-1.

2) **Radiologie** : avec radiographies de profil de la colonne dorsale et de la colonne lombaire (I.R.V.) tous les 3 mois.

3) **Biologie** : avec les mêmes examens qu'en D-4) a) et b), mais sur 2 jours seulement, tous les 3 mois.

4) **Absorptiométrie radiale et test à la SCT** : tous les ans.

5) Histomorphométrie :

Nouvelle biopsie iliaque après double marquage par la tétracycline, après 2 ans de traitement.

Les malades présentant en cours d'étude une intolérance gastrique à l'acide niflumique seront remis au fluorure de sodium.

H – INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats cliniques, radiologiques, biologiques, et histologiques obtenus avec l'association acide niflumique 500 mg-vitamine D-calcium pourront être comparés à ceux obtenus avec la combinaison fluorure de sodium 50 mg-vitamine D-calcium utilisée largement à la Clinique Rhumatologique depuis 1975, selon un protocole identique à celui défini plus haut et dont les résultats font l'objet de la thèse de D. BRIANCON (Lyon, 1979).



7 – CONCLUSIONS

La fluorose osseuse est secondaire à une exposition de plusieurs années au fluor, et est habituellement d'origine hydrotellurique ou industrielle. Souvent latente cliniquement et biologiquement, elle est reconnue radiologiquement devant une condensation osseuse homogène, associée à des ossifications ligamentaires. Elle comporte une élévation de la fluorurie et du fluor osseux, et des aspects évocateurs sur la biopsie osseuse non décalcifiée analysée quantitativement.

Nous rapportons ici un cas rare de l'étiologie iatrogène d'une fluorose osseuse, due à un traitement prolongé par l'acide niflumique (NIFLURIL^R). Il s'agit de la troisième observation de ce type, PROST ayant rapporté récemment les deux premiers cas de fluorose osseuse chez des malades ayant reçu des traitements continus et très prolongés par l'acide niflumique. Il existe de nombreuses similitudes entre notre cas et ceux décrits par PROST.

Notre observation concerne une femme âgée de 35 ans, atteinte depuis 8 ans d'une polyarthrite rhumatoïde séro-positive typique, traitée par des corticoïdes depuis le début de sa maladie et par l'acide niflumique (1000 à 1500 mg/jour par voie orale avec en outre quelques suppositoires) depuis 4 ans 1/2. Une ostéocondensation évidente et diffuse, parfaitement latente, est découverte fortuitement à l'occasion de l'expertise radiologique de la polyarthrite rhumatoïde. La biopsie osseuse non décalcifiée révèle, à côté de l'ostéocondensation, une hyperostéoïdose importante, répartie d'une manière hétérogène évocatrice d'une fluorose osseuse. L'élévation du fluor urinaire et osseux confirme le diagnostic. Après que l'hypothèse d'une origine hydrotellurique de l'intoxication fluorée ait été éliminée, la fluorose osseuse est rattachée à la prise chronique d'acide niflumique. Le fluor libéré par l'acide niflumique a donc induit une densification massive de l'os trabéculaire.

Puisque le fluor est capable de stimuler la formation d'un tissu osseux de texture lamellaire normale, il est utilisé depuis 1961, sous la forme de fluorure de sodium, pour le traitement de l'ostéoporose commune. Une étude récente de BOITEAU, à court terme, chez l'homme, a montré que l'acide niflumique peut entretenir un taux stable de fluor ionisé plasmatique au-dessus de la normale. Cette constatation et notre observation paraissent justifier un essai thérapeutique, comparant les effets de fluorure de sodium et de l'acide niflumique dans le traitement des ostéoporoses communes par l'association fluor-vitamine D-calcium. Une étude semblable pourrait être aussi envisagée pour l'ostéoporose cortisonique.

LE PRESIDENT DE LA THESE,

Professeur P. MEUNIER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, LE 2 OCTOBRE 1979

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PRESIDENT DU COMITE DE COORDINATION
DES ETUDES MEDICALES.

VU, LE DOYEN DE LA FACULTE DE
MEDECINE ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX

Professeur D. GERMAIN

8 – BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES (PAR ORDRE DE CITATION DANS LE TEXTE)

1. **CZERWINSKI E., LANKOSZ W.**
Industrial and endemic skeletal fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone"
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 144.
2. **FACCINI J.M., TEOTIA S.P.S.**
Histopathological assessment of endemic skeletal fluorosis.
Calc. Tiss. Res., 1974, 16, 45-57.
3. **FRANKE J., RUNGE H., FENGLER F.**
Endemic and industrial fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 129.
4. **JOLLY S.S.**
Hydric fluorosis in Punjab (India).
Fluoride in Medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, p. 106.
5. **SINGH A., DASS R., HAYREH S.S., JOLLY S.S.**
Skeletal changes in endemic fluorosis.
J. Bone Jt. Surg., 1962, 44 B, 806-815.
6. **SINGH A., JOLLY S.S., BANSAL B.C., MATHUR C.C.**
Endemic fluorosis.
Medicine., 1963, 42(3), 229 - 246.
7. **BOILLAT M.A., BAUD C.A., LAGIER R., DONATH A., DETTWILER W.,
COURVOISIER B.**
Fluorose industrielle.
Schweiz. Med. Wschr., 1976, 106, 1842 - 1844.
8. **LAGIER R.**
Pathology of skeletal industrial fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène., 1978, p. 163.

9. **SORIANO M.Y., MANCHON F.**
Radiological aspects of a new type of bone fluorosis, periostitis deformans.
Radiology, 1966, 87, 1089 - 1094.
10. **VISCHER T.L., BERNHEIM C., GUERDIKOFF C., WETTSTEIN P., LAGIER R.**
Industrial fluorosis.
Fluoride in Medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, p. 96.
11. **PROST A., HAMELIN J.P., CARLIER N., BOITEAU H.L., ROSSEL-RENAC F.**
Ostéoses fluorées après traitements très prolongés (9 et 10 ans) par l'acide niflumique.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7 (9), 754 - 755.
12. **COURPRON P.**
Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain.
Thèse - Université de Lyon, 1972.
13. **MEUNIER P.J., BRESSOT C., VIGNON E., EDOUARD C., ALEXANDRE C., COURPRON P., LAURENT J.**
Radiological and histological evolution of post-menopausal osteoporosis treated with sodium fluoride, vitamin D, calcium : preliminary results.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 263.
14. **UPSA (Laboratoires)**
NIFLURIL® (acide niflumique) : 1967 - 1976.
Agen, 1976.
15. **UPSA (Laboratoires)**
Dossier technique : Acide niflumique (NIFLURIL®) gélules.
Agen, 1976.
16. **BOISSIER J.R., TILLEMENT J.P., LAROUSSE C.**
Métabolisme de l'acide niflumique chez l'homme.
Thérapie, 1971, 26, 211-218.
17. **LAN S.J., HANDO T.J., WELIKY I., SCHREIBER E.C.**
Metabolism of niflumic acid—¹⁴C : absorption, excretion and biotransformation by human and dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, 186 (2), 323 - 330.
18. **PROST A., BOITEAU H.L., GAILLARD F., HAMELIN J.P., CARLIER N., ROSSEL-RENAC F.**
Ostéose fluorée secondaire à un traitement très prolongé par l'acide niflumique dans deux cas de polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Rhum., 1978, 45 (12), 707 - 716.

19. **BOITEAU H.L., PROST A., ROSSEL-RENAC F., AUDRAN M., HAMELIN J.P., CARLIER N.**

Fluor ionisé dans le plasma et dans les urines de sujets traités par des médicaments organofluorés prescrits en rhumatologie.

Rev. Rhum., 1979, 46 (2), 123-132.

(NB. Travail présenté à la Société Française de Rhumatologie, séance du 21 octobre 1978).

20. **BENAKIS A., STROLIN-BENEDETTI M., GLASSON B.**

Distribution, excrétion, métabolisme et localisation d'un nouveau médicament anti-inflammatoire marqué au C^{14} : l'acide niflumique.

Biochem. Pharmacol., 1969, 18 (3), 633 - 643.

21. **EKSTRAND J., ALVAN G., BOREUS L. O., NORLIN A.**

Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses.

Europ. J. Clin. Pharmacol., 1977, 12, 311 - 317.

22. **BERGE HENEGOUWEN G.P., van, HARTMAN A.P., WERRE J.M., BRANDT K.H.**

Jaundice caused by niflumic acid (INFLARYL[®]).

Ned. T. Geneesk., 1974, 118 (32), 1229 - 1232.

23. **MEDAN J. (Directeur Médical)**

Dictionnaire VIDAL.

O.V.P., 55e Edition, 1979, p. 1411.

24. **MOLLER P.F., GUDJONSSON S.V.**

Massive fluorosis of bones and ligaments.

Acta. Radiol., 1932, 13, 269 - 294.

25. **VELU H.**

Le darmous, fluorose spontanée des zones phosphatées.

Ann. Inst. Past. d'Algérie, 1932, 10, 41 - 118.

26. **SPEDER E.**

L'ostéopétrose de la fluorose phosphatique de l'Afrique du Nord.

Bull. Mém. Soc. Radiol. Méd. France, 1936, 24, 200 - 207.

27. **BARTOLUCCI A.**

Casi interessanti di osteite malacica nei bovini.

Med. Zooiatro, 1912, 23, 194 - 197.

28. **BRANDL J., TAPPEINER M.**

Über die ablagerung von fluor verbindungen in organismus nach futterung mit fluornatrium.

Zeitsch. fur biol., 1891, 28, 518.

29. **MANIGAND G.**
L'ostéose fluorée.
Rev. Prat., 1971, 21 (23), 3467 - 3478.
30. **OCKERSE T.**
Endemic fluorosis in South Africa.
Thesis-University of Witwaters and Union of South Africa government.
Pretoria., 1946.
31. **PINET F., PINET A.**
Lésions dentaires et osseuses des fluoroses chroniques endémiques.
Grenoble Méd. Chirurg., 1963, 1 (4), 161 - 166.
32. **SHORTT H.E., Mc ROBERT G.R., BERNHARD T.W., MANNADI NAYAR A.S.**
Endemic fluorosis in the Madras Presidency.
Indian J. Med. Res., 1937, 25, 553 - 568.
33. **TEOTIA S.P.S., TEOTIA M., ROHATGI V.K., TEOTIA N.P.S.**
Endemic skeletal fluorosis and metabolic bone disease.
Indian Med. Ass., 1974, 7, 207 - 211.
34. **WEATHERELL J.A., WEIDMANN S.M.**
The skeletal changes of chronic experimental fluorosis.
J. Path. Bact., 1959, 78, 233 - 241.
35. **DERRYBERRY O.M., BARTHOLOMEW M.D., FLEMING R.B.L.**
Fluoride exposure and worker health.
Archives of environmental Health., 1963, 6, 503 - 511.
36. **FRANKE J., RATH F., RUNGE H., FENGLER F., AUERMANN E., LENART G.**
Industrial fluorosis.
Fluoride., 1975, 8, 61 - 83.
37. **GOTLIB E.V., SIMANINA P.G., MILLER S.V. et al**
Occupational pathology in workers from electrolysis departments of aluminium plants.
Voprosy gigeny : profiessyonalnoy patologii v tsvietnoy i ckernoy metallurgii,
sverdlovsk, 1971, 33 - 37.
38. **MAILLARD J.M., MAY P., BOILLAT M.A., DETTWILER W.**
Quelques aspects de la fluorose industrielle en Suisse.
Arch. Mal. Prof., 1975, 36, 409 - 420.
39. **SCHLEGEL H.H.**
Industrielle Skelettfluorose ; vorläufiger Bericht über 61 Fälle aus Aluminiumhütten.
Sozial - u. Präventivmed., 1974, 19, 269 - 274.

40. **HERBERT J., FRANCON F., GRELLAT P.**
L'ostéopétrose fluorée en Savoie.
Rev. Rhumat. et Mal. Ostéo-articul., 1967, 34, 319 - 331.
41. **JENKINS G.N.**
The physiology of fluoride.
Int. Dent. J., 1962, 12, 208 - 226.
42. **ROHOLM K.**
Fluorine intoxication : a clinical hygienic study, with a review of the literature and some experimental investigations.
London, Lewis., 1937.
43. **ROHOLM K.**
Fluorvergiftung.
Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheilkd., 1939, 57, 822 - 915.
44. **FRITZ H.**
Röntgenologische und pathologisch anatomische betrachtungen zum fluoroseproblem.
Med. Hab. Schrift. Dresden., 1958.
45. **BOILLAT M.A., GARCIA J., DETTWILER W., BURCKHARDT P., COURVOISIER B.**
Clinical aspects of industrial fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène., 1978, p. 155.
46. **BANG S., BAUD C.A., BOIVIN G., DEMEURISSE C., GOSSI M., TOCHON-DANGUY H.J., VERY J.M.**
Morphometric and biophysical study of bone tissue in industrial fluorosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 168.
47. **EVANS F.G., WOOD J.L.**
Mechanical properties and density of bone in a case of severe endemic fluorosis.
Acta Orthop. Scand., 1976, 47, 489 - 495.
48. **BOILLAT M.A.**
Industrial fluorosis : correlation and tentative conclusions.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène., 1978, p. 180.
49. **LARGENT E.J.**
The metabolism of fluoride in humans.
Arch. Industr. Health., 1960, 21, 318 - 323

50. **FRANKE J., RUNGE H., GRAU P., FENGLER F., WANKA A., REMPEL H.**
Physical properties of fluorotic bone.
Acta Orthop. scand., 1976, 47, 20 - 27.
51. **FRITZ H.**
Besonderheiten des verlaufes der knochenfluorose.
Radiol. diagn., 1964, 5, 393 - 403.
52. **HUSDAN H., VOGL R., OREOPOULOS D., GRYFE C., RAPOPORT A.**
Serum ionic fluoride : normal range and relationship to age and sex.
Clin. Chem., 1976, 22 (11), 1884 - 1888.
53. **BAUD C.A., BANG S.**
Fluoride and bone mineral substance.
Fluoride in Medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, p. 27
54. **BAUD C.A., BOIVIN G.**
Modifications of the perilacunar walls resulting from the effect of fluoride on osteocytic activity.
Metab. Bone Dis. and Rel. Res., 1978, 1, 49 - 54.
55. **BOIVIN G.**
Morphometric analysis of fluorotic bone tissue.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène., 1978, p. 42.
56. **BOIVIN G., BAUD C.A.**
Ostéocyte lacunae of fluorotic bone tissue : microradiographic, ultrastructural and morphometric studies.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène., 1978, p. 47.
57. **GEDALIA I., ZIPKIN I.**
The role of fluoride in bone structure.
Isr. J. of Med. Sc. Jeruzalem., 1973, 72, 87824.
58. **JIT I., CHAWLA L.S., CHHUTTANI P.N.**
Histological structure of human fluorotic bones.
J. Bone Jt. Surg., 1970, 52-B, 366 - 370.
59. **LAGIER R.**
Effects of fluorine on bone morphology.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 32.

60. SINGER L., ARMSTRONG W.D., ZIPKIN I., FRAZIER P.D.
Chemical composition and structure of fluorotic bone.
Clin. Orthop. 1974, 99, 303 - 312.
61. RICH C., FEIST E.
The action of fluoride on bone.
Fluoride in Medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, p. 70.
62. MEUNIER P., EDOUARD C., COURPRON P.
Morphometric analysis of trabecular, resorption surfaces in normal iliac bone.
Proc. of first workshop on bone morphometry.
Z.F.G. Jaworski ed., University of Ottawa Press., Ottawa. 1976, p. 156.
63. FABRE R., TRUHAUT R.
Précis de toxicologie. Tome II.
Société d'édition d'enseignement supérieur, Paris, 1965, p. 507.
64. DAMBACHER M.A., LAUFFENBURGER Th., LAMMLE B., HAAS H.G.
Long-term effects of sodium fluoride in osteoporosis.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène., 1978, p. 238.
65. FRANKE J.
Our experience in the treatment of osteoporosis with relatively low sodium fluoride doses.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène., 1978, p. 256.
66. FRANKE J., REMPEL H., FRANKE M.
Three years experience with sodium fluoride therapy of osteoporosis.
Acta Orthop. Scand., 1974, 45, 1 - 20.
67. JOWSEY J., RIGGS B.L., KELLY P.J., HOFFMAN D.L.
Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamine D, and calcium in osteoporosis.
Am. J. Med. 1972, 53, 43 - 49.
68. JOWSEY J., SCHENK R.K., REUTTER F.W.
Some results of the effect of fluoride on bone tissue in osteoporosis.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 869 - 874.
69. TAVES D.R.
New approach to the treatment of bone disease with fluoride.
Fed. Proc. Feder. Am. Soc. Exper. Biol., 1970, 29, 1185 - 1187.
70. COURPRON P., MEUNIER P., BRESSOT C., GIROUX J.M.
Amount of bone in iliac crest biopsy. Significance of the trabecular bone volume.
Bone Histomorphometry 1976, P.J. MEUNIER ed., Armour-Montagu, Paris, 1977, p. 39.

71. **FROST H.M.**

Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling.
Calc. Tiss. Res., 1969, 3, 211 - 237.

72. **MEUNIER P.J., COURPRON P., EDOUARD C., ALEXANDRE C., BRESSOT C., LIPS P., BOYCE B.F.**

Bone histomorphometry in osteoporotic states.
Osteoporosis II, U.S. Barzel ed., Grunne and Stratton, New-York, sous presse.

73. **LEONE N.C., STEVENSON C.A., HILBISH T.F., SOSMAN M.**

A roentgenologic study of a human population exposed to highfluoride domestic water : a ten year study.
Amer. J. Roetgenol., Radium ther., and Nucl. Med., 1955, 74, 874 - 885.

74. **BERNSTEIN D.S., SADOWSKY N., HAGSTED D.M., GURI C.D., STARE F.J.**

Prevalence of osteoporosis in high and low-fluoride areas in North Dakota.
JAMA., 1966, 198, 499.

75. **RICH C., ENSINCK J.**

Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings.
Nature (London), 1961, 191, 184 - 185.

76. **BAYLINK D., WERGEDAL J., STAUFFER M., RICH C.**

Effects of fluoride on bone formation, mineralization, and resorption in the rat.
Fluoride in Medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, p. 37.

77. **BELANGER L.F., VISEK W.J., LOTZ W.E., COMAR C.L.**

Rachitomimetic effects of fluoride feeding on the skeletal tissues of growing pigs.
Am. J. Patho., 1958, 34, 25.

78. **DALEY R., ANDERSON L.S., RIGGINS R.S.**

The effets of sodium fluoride on osteoporotic rats (abstracts).
J. Bone. Jt. Surg., 1967, 49 A, 796.

79. **EPKER B.N.**

A quantitative histologic study of the effects of fluoride on resorption and formation in animal and human bone.
Clin. Orthop. and Rel. Res., 1966, 49, 77 - 87.

80. **FACCINI J.M.**

Inhibition of bone resorption in the rabbit by fluoride.
Nature (London), 1967, 214, 1269.

81. **GEDALIA I., HODGE H.C., ANAISE J. et al.**

The effect of sodium monofluorophosphate and sodium fluoride on bone immobilization in rats.
Calc. Tiss. Res., 1970, 5, 146 - 152.

82. **MILICIC M., JOWSEY J.**
Effect of fluoride on disease osteoporosis in the cat.
J. Bone Jt. Surg., 1968, 50 A, 701.
83. **ROSEN D., GEDALIA I., ANAISE F., SIMKIN A., ARCAN M.**
The effect of fluoride alone or fluoride followed by calcium and vitamin D on disuse osteoporosis of the rat tail vertebrae.
Calc. Tiss. Res., 1975, 19, 9 - 15.
84. **ADAMS P.H., JOWSEY J.**
Sodium fluoride in the treatment of osteoporosis and other bone diseases.
Ann. Intern. Med., 1965, 63, 1151 - 1155.
85. **BAUD C.A., LAGIER R., BANG S., BOIVIN G., GOSSI M., TOCHON-DANGUY H.J.**
Treatment of osteoporosis with NaF, calcium or/and phosphorus, and vitamin D : histological, morphometric and biophysical study of the bone tissue.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 290.
86. **BAYLINK D.J., BERNSTEIN D.S.**
The effects of fluoride therapy on metabolic bone disease : a histologic study.
Clin. Orthop., 1967, 55, 51 - 85.
87. **BERNSTEIN D.S., COHEN P.**
Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 197 - 210.
88. **GASSER A.B., BEYELER S., COURVOISIER B., FISCHER J., BURCKHARDT P.**
Treatment of osteoporosis with sodium fluoride in combination with calcium and/or phosphate and vitamin D. Clinical aspects.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Medecine et Hygiène, 1978, p. 277.
89. **HAAS H.G., LAUFFENBURGER Th., GUNCAGA J., LENTNER Ch., OLAH A.J., DAMBACHER M.A.**
Bone turnover in osteoporosis, studied with sodium fluoride.
Europ. J. Clin. Invest., 1973, 3, 235.
90. **MERZ W.A., SCHENK R.K., REUTTER F.W.**
Paradoxical effect of vitamine D in fluoride-treated senile osteoporosis.
Calc. Tiss. Res., 1970, 4 (suppl.), 49 - 50.
91. **OLAH A.J., REUTTER F.W., DAMBACHER M.A.**
Effects of combined therapy with sodium fluoride and high doses of vitamin D in osteoporosis. A histomorphometric study in the iliac crest.
Symposium CEMO "Fluoride and Bone".
Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 242.

92. OLAH A.J., REUTTER F.W., SCHENK R.K.

Histological bone changes after long-term treatment with sodium fluoride.

Calcium Metabolism,

Bone and Metabolic Bone Diseases, Ed. Kuhlencordt F., Kruse H.P., Berlin, 1975, p. 146.

93. PARSONS V., MITCHELL C.J., REEVE J., HESP R.

The use of sodium fluoride, vitamine D and calcium supplements in the treatment of patients with axial osteoporosis.

Calc. Tiss. Res., 1977, 22 (suppl.), 236 - 240.

94. REUTTER F.W., OLAH A.J.

Bone biopsy findings and clinical observations in long-term treatment of osteoporosis with sodium fluoride and vitamin D3.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 249.

95. REUTTER F.W., SIEBENMANN R., PAJAROLA M.

Fluoride in osteoporosis.

Fluoride in Medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, p. 143.

96. RICH C., IVANOVITCH P.

Response to sodium fluoride in severe primary osteoporosis.

Ann. Intern. Med., 1965, 63, 1069.

97. RYCKWAERT A., KUNTZ D., TEYSSEDOU J.P., TUNCHOT S., BORDIER P., HIOCO D.

Etude histologique de l'os chez des sujets ostéoporotiques en traitement prolongé par le fluorure de sodium.

Rev. Rhum., 1972, 39 (10), 627 - 634.

98. SCHAFER A., ZIEGLER R., MINNE H., DELLING G.

Combined therapy with NaF, calcium and vitamin D in idiopathic osteoporosis.

Symposium CEMO "Fluoride and Bone".

Genève, Edit. Médecine et Hygiène, 1978, p. 233.

99. SCHENK R.K., MERZ W.A., REUTTER F.W.

Fluoride in osteoporosis.

Fluoride in Medicine, T.L. Vischer ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1970, p. 153.

100. VOSE G.P., KEELE D.K., MILNER A.M., RAWLEY R., ROACH T.L., SPRINKLE E.E.

Effect of sodium fluoride inorganic phosphate and oxymetholone therapeutics in osteoporosis : a six year progress report.

J. Gerontol., 1978, 33, 204 - 212.

101. JOWSEY J., KELLY P.J.

Effect of fluoride treatment in a patient with osteoporosis.

Mayo. Clin. Proc., 1968, 43, 435 - 443.

102. DINMAN B.D., BACKENSTOSE D.L., CARTER R.P., BONNEY T.B., COHEN J.M., COLWELL M.O.
A five year study of fluoride absorption and excretion.
\$ r.3. J. Occup. Med., 1976, 18, 17 - 20.
103. KALTREIDER N.L., ELDER M.J., CRALLEY L.V., COLWELL M.O.
Health survey of aluminium workers with special reference to fluoride exposure.
J. Occup. Med., 1972, 14, 531 - 541.
104. GEEVER E.F., LEONE N.C., GEISER P., LIEBERMAN J.
Pathological studies in man after prolonged ingestion of fluoride in drinking water.
I.— Necropsy findings in a community with a water level of 2.5 ppm.
J. Amer. Dent. Assoc., 1958, 56, 499 - 507.
105. JANKAUSKAS J.
Effects of fluoride on the kidney .(a review).
Fluoride., 1974, 7, 93 - 105.
106. DAY T.K., POWELL—JACKSON P.R.
Fluoride, water hardness, and endemic goitre.
Lancet, 1972, 1135.
107. DEMOLE V., FELLEBERG T. von, HELD A.J., SCHMID H.
Fluor, carie dentaire et thyroïde.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., 1951, 7, 440.
108. CRAWFORD M.D.
Fluoride, water hardness, and endemic goitre.
Lancet, 1972, 1293.
109. AGATE J.N., BELL G.H., BODDIE G.F., et al.
A study of the hazard to man and animals near Fort William, Scotland, London,
H.M.S.O. Med. Res. Council Memorandum N° 22, 1949.
110. HODGE A.C., SMITH F.A.
Occupational fluoride exposure.
J. Occup. Med., 1977, 19, 12 - 39.
111. DOLL R., KINLEN L.
Fluoridation of water and cancer mortality in the U.S.A.
Lancet, 1977, 1, 1300 - 1302.
112. KINLEN L.
Cancer incidence in relation to fluoride level in water supplies.
Brit. Dental. J., 1975, 138, 221 - 224.

113. HOOVER R.N., Mc KAY F.W., FRAUMENI J.F.
Fluoridated drinking water and the occurrence of cancer.
J. Nat. Cancer. Inst., 1976, 57, 757 - 768.
114. TAVES D.R.
Fluoridation and cancer mortality, origin of human cancer.
Harbor Calcoratory., 1977, 357 - 366.
115. GEALLS M.G., BEILIN L.T.
Sodium fluoride and optic neuritis.
Brit. Med. J., 1964, 2, 355.
116. DUFFEY P.H., TRETBAR H.C., JARKOWSKI T.L.
Giant cells in bone marrows of patients on high-dose fluoride treatment.
Ann. Intern. Med., 1971, 75, 745 - 747.
117. MEUNIER P., VIGNON G., PANSU D., EDOUARD C., COURPRON P.
L'apport de la radiologie dans l'appréciation d'une déminéralisation rachidienne.
Cahiers Med. Lyonnais, 1972, 35, 4115 - 4122.



9 – TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	2
RAPPEL SUR L'ACIDE NIFLUMIQUE (NIFLURIL ^R)	4
I - Historique	5
II - Identité chimique	6
III - Noms commerciaux	7
A - Pays où l'acide niflumique est commercialisé par UPSA	7
B - Pays où l'acide niflumique est commercialisé par SQUIBB	7
IV - Définition du produit	8
V - Actions pharmacologiques	9
A - Action anti-inflammatoire	9
1) Oedème expérimental	9
2) Erythème par ultra-violets	9
3) Inflammation pulmonaire	9
4) Granulome par pellet à la carragénine	9
5) Polyarthrite à l'adjuvant de FREUND	9
B - Action antalgique	10
1) Antagonisme de la phénylbenzoquinone	10
2) Test de RANDALL et SELITTO	10
C - Action anti-hyperthermisante	10
D - Interaction avec l'aspirine	10
E - Action fibrinolytique "in vitro"	10
F - Inhibition de la synthèse des prostaglandines	10
G - Action ulcérigène expérimentale	11
VI - Métabolisme	12
A - Résorption	12
B - Demi-vie	12
C - Elimination	12
D - Schéma métabolique	12
E - Fixation de l'acide niflumique sur les protéines plasmatiques	13
F - Fluor ionisé dans le plasma et dans les urines	13
1) Elimination urinaire du fluor ionisé	14
2) Variations du taux de fluor ionisé plasmatique	14
VII- Etude toxicologique	16
A - Toxicité aiguë	16
1) Rat et souris	16
2) Chien	16
3) Cobaye	16
B - Dose maximale tolérée	16
1) Rat	16
a) Biochimie	16
b) Hématologie	16
c) Histologie	17

2) Chien	17
a) Biochimie	17
b) Hématologie	17
c) Histologie	17
C - Toxicité chronique	17
1) Rat	17
2) Chien	17
D - Recherche d'une activité tératogène	17
VIII- Effets secondaires chez l'homme (effet osseux excepté).	18
IX - Généralités sur les différentes formes commerciales	19
A - <i>NIFLURIL^R GELULES</i>	19
B - <i>NIFLURIL^R SUPPOSITOIRES ADULTE</i>	20
C - <i>Autres formes</i>	21
RAPPEL SUR LA FLUOROSE OSSEUSE	22
I - Généralités sur les fluoroses	23
A - <i>Causes</i>	23
1) Fluoroses hydrotelluriques	23
2) Fluoroses industrielles	23
3) Fluoroses de voisinage	23
4) Fluoroses au vin	24
5) Fluorose médicamenteuse	24
B - <i>Organes-cibles</i>	24
II - Fluorose osseuse	25
A - <i>Aspects cliniques</i>	25
B - <i>Aspect radiologique</i>	25
C - <i>Biologie</i>	26
1) Fluorurie	26
2) Fluor osseux	26
3) Fluorémie	26
D - <i>Etude anatomique et histologique de l'os</i>	26
1) Aspect macroscopique et propriétés physiques	27
2) Aspect histologique	27
RESUME DE L'OBSERVATION	29
COMPARAISON AVEC LES DEUX CAS CONNUS	36

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	38
I - Intérêt du fluor dans le traitement de l'ostéoporose	39
II - Protocole d'une étude en cours	41
<i>A - Buts de l'étude</i>	<i>41</i>
<i>B - Critères d'admission</i>	<i>41</i>
<i>C - Critères d'exclusion</i>	<i>41</i>
<i>D - Bilan initial</i>	<i>42</i>
1) Clinique	42
2) Radiologie	42
3) Absorptiométrie (avec l'appareil de CAMERON)	42
4) Biologie	42
a) Sang	42
b) Urines	42
c) Test d'hypocalcémie aiguë provoquée	43
5) Histomorphométrie statique et dynamique	43
<i>E - Modalités du traitement</i>	<i>43</i>
<i>F - Nombre de malades</i>	<i>43</i>
<i>G - Bilan de contrôle des effets du traitement</i>	<i>43</i>
1) Clinique	43
2) Radiologie	43
3) Biologie	43
4) Absorptiométrie radiale et test à la SCT	43
5) Histomorphométrie	43
<i>H - Interprétation des résultats</i>	<i>44</i>
 CONCLUSIONS	 45
 BIBLIOGRAPHIE	 47



